

И. Ю. Сергеев, В. А. Дубынин, А. А. Каменский

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Том 2

Кровь, иммунитет, гормоны, репродукция, кровообращение

УЧЕБНИК И ПРАКТИКУМ
ДЛЯ АКАДЕМИЧЕСКОГО БАКАЛАВРИАТА

*Рекомендовано Учебно-методическим отделом высшего образования
в качестве учебника и практикума для студентов высших учебных
заведений, обучающихся по естественнонаучным направлениям*

Книга доступна в электронной библиотечной системе
biblio-online.ru

Москва ■ Юрайт ■ 2017

УДК 612:591.1(075.8)

ББК 28.673я73

С32

Авторы:

Сергеев Игорь Юрьевич — кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова;

Дубынин Вячеслав Альбертович — доктор биологических наук, профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова;

Каменский Андрей Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Рецензенты:

Титов С. А. — доктор биологических наук, профессор кафедры дифференциальной психологии и психофизиологии Института психологии имени Л. С. Выготского Российского государственного гуманитарного университета;

Кошелев В. Б. — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова.

Сергеев, И. Ю.

С32

Физиология человека и животных. В 3 т. Том 2. Кровь, иммунитет, гормоны, репродукция, кровообращение : учебник и практикум для академического бакалавриата / И. Ю. Сергеев, В. А. Дубынин, А. А. Каменский. — М. : Издательство Юрайт, 2017. — 258 с. — Серия : Бакалавр. Академический курс.

ISBN 978-5-9916-8760-7 (т. 2)

ISBN 978-5-534-03574-2

Во втором томе учебника «Физиология человека и животных» рассматриваются строение и различные аспекты функционирования эндокринной и сердечно-сосудистой систем организма человека, а также системы крови. Доступным языком с использованием большого количества оригинальных иллюстраций в учебнике изложены сведения о принципах эндокринной регуляции, основных гормонах и железах внутренней секреции, деятельности репродуктивной системы человека. Охарактеризованы функции эритроцитов и тромбоцитов, свертывание крови, иммунитет; физиология сердца, сосудистая и лимфатическая системы; особая глава посвящена управлению кровообращением.

Содержание учебника соответствует актуальным требованиям Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования.

Для студентов высших учебных заведений биологического, психологического, медицинского профилей, аспирантов, преподавателей, а также всех интересующихся вопросами физиологии.

УДК 612:591.1(075.8)

ББК 28.673я73



Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме без письменного разрешения владельцев авторских прав. Правовую поддержку издательства обеспечивает юридическая компания «Дельфи».

ISBN 978-5-9916-8760-7 (т. 2)

ISBN 978-5-534-03574-2

© Сергеев И. Ю., Дубынин В. А.,
Каменский А. А., 2017

© ООО «Издательство Юрайт», 2017

Оглавление

Принятые сокращения	7
Предисловие к тому 2	8

Раздел I

ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Глава 1. Принципы работы эндокринной системы	13
1.1. Регуляторные системы организма. Виды гуморальной регуляции и место эндокринной системы	13
1.2. Гормоны и клетки, их продуцирующие	17
1.3. Химическая структура гормонов и функциональная организация их молекул	21
1.4. Регуляция секреции гормонов	27
1.5. Выведение гормонов из крови	28
1.6. Взаимодействие гормонов с клетками-мишенями	29
1.7. Система транспорта гормонов.....	37
1.8. Гипотеза функционального континуума регуляторных пептидов.....	38
Резюме	39
Ключевые слова	39
Контрольные вопросы и задания	39
Темы для докладов и рефератов	40
Аналитические задачи.....	40
Глава 2. Основные эндокринные структуры и секретируемые ими гормоны	42
2.1. Гипоталамо-гипофизарная система	42
2.2. Щитовидная железа.....	48
2.3. Паращитовидные железы	52
2.4. Надпочечники	52
2.5. Поджелудочная железа.....	56
2.6. Эпифиз	58
2.7. Тимус.....	60
2.8. Гормоноподобные регуляторные факторы, секретируемые различными тканями.....	61
Резюме	67
Ключевые слова	68
Контрольные вопросы и задания	68
Темы для докладов и рефератов	69
Аналитические задачи.....	69

Глава 3. Репродуктивная система человека как пример нейроэндокринного взаимодействия	71
3.1. Общие положения	71
3.2. Строение и функции мужских половых желез. Сперматогенез.....	72
3.3. Мужские половые гормоны. Первичные и вторичные половые признаки	75
3.4. Мужские половые гормоны и поведение	77
3.5. Строение и функции женских половых желез	78
3.6. Гормональная регуляция женского полового цикла.....	81
3.7. Половой акт	83
3.8. Оплодотворение и начало развития эмбриона.....	84
3.9. Гормональное сопровождение беременности и родов.....	85
3.10. Бесплодие.....	87
Резюме.....	88
<i>Ключевые слова</i>	88
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	88
<i>Темы для докладов и рефератов</i>	89
<i>Аналитические задачи</i>	89

Раздел II ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

Глава 4. Строение и функции системы крови	93
4.1. Общие положения	93
4.2. Функции крови в организме.....	94
4.3. Состав и свойства плазмы крови.....	95
4.4. Эритроциты	98
4.5. Тромбоциты	103
4.6. Система свертывания крови (гемостаз)	105
4.7. Система фибринолиза.....	108
4.8. Лейкоциты.....	110
Резюме.....	114
<i>Ключевые слова</i>	115
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	115
<i>Темы для докладов и рефератов</i>	116
<i>Аналитические задачи</i>	116
Глава 5. Иммуитет	118
5.1. Общие положения	118
5.2. Строение и свойства антител.....	121
5.3. Размножение клона В-лимфоцитов	122
5.4. Т-хелперы и антиген-презентирующие клетки	124
5.5. Т-В-взаимодействие	127
5.6. Т-киллеры и натуральные киллеры.....	131
5.7. Негативная и позитивная селекция лимфоцитов	133
5.8. Классы антител.....	135
5.9. Воспалительные реакции.....	138

5.10. Вакцины и сыворотки	142
5.11. Иммунологическая недостаточность и гиперчувствительность	144
Резюме	148
Ключевые слова	149
Контрольные вопросы и задания	149
Темы для докладов и рефератов	150
Аналитические задачи	150

Раздел III

ФИЗИОЛОГИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Глава 6. Физиология сердца	155
6.1. Общие положения	155
6.2. Строение и функции сердца	155
6.3. Регуляция работы сердца	172
Резюме	177
Ключевые слова	177
Контрольные вопросы и задания	178
Темы для докладов и рефератов	178
Аналитические задачи	179
Глава 7. Физиология сосудистой системы	180
7.1. Общие положения	180
7.2. Строение и функции артериальных сосудов	182
7.3. Строение и функции капиллярных сосудов	190
7.4. Строение и функции венозных сосудов	195
7.5. Закономерности движения крови по сосудам	198
Резюме	200
Ключевые слова	200
Контрольные вопросы и задания	201
Темы для докладов и рефератов	201
Аналитические задачи	202
Глава 8. Регуляция кровообращения	203
8.1. Общие положения	203
8.2. Местная регуляция тканевого кровотока	206
8.3. Гуморальная регуляция кровообращения	212
8.4. Нервная регуляция кровообращения	213
8.5. Долговременная регуляция кровообращения	220
Резюме	220
Ключевые слова	221
Контрольные вопросы и задания	222
Темы для докладов и рефератов	222
Аналитические задачи	223
Глава 9. Физиология лимфообращения	224
9.1. Общие положения	224
9.2. Строение лимфатической системы	224
9.3. Движение лимфы	228

9.4. Состав лимфы	228
9.5. Функции лимфатической системы	228
9.6. Регуляция лимфообращения.....	229
9.7. Клеточные элементы лимфы	230
9.8. Роль лимфатической системы в поддержании низкого уровня давления тканевой жидкости	230
9.9. Система cerebroспинальной жидкости — специализированная лимфатическая система мозга.....	232
Резюме.....	233
<i>Ключевые слова</i>	234
<i>Контрольные вопросы и задания</i>	234
<i>Темы для докладов и рефератов</i>	234
<i>Аналитические задачи</i>	234
Тесты по разделам.....	236
Итоговый тест по материалам тома 2	248
Рекомендуемая литература	257
Список новой литературы по курсу и смежным дисциплинам	258

Принятые сокращения

АДФ — аденозиндифосфат
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АТФ — аденозинтрифосфат (аденозинтрифосфорная кислота)
АХ — ацетилхолин
АЦ — аденилатциклаза
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГМ — головной мозг
ВНС — вегетативная нервная система
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЛГ — лютеинизирующий гормон
мРНК — матричная РНК; то же, что информационная РНК (иРНК)
НА — норадреналин
НС — нервная система
ПД — потенциал действия
ПП — потенциал покоя
РНК — рибонуклеиновая кислота
РП — регуляторные пептиды
СМ — спинной мозг
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ЦНС — центральная нервная система
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат

Предисловие к тому 2

В настоящее время в организме человека выделяют три регуляторные системы: нервную, эндокринную и иммунную. Строение и функции нервной системы были рассмотрены в первом томе данной серии учебников. Настоящий том посвящен описанию эндокринной и иммунной систем, а также тесно связанных с ними системы крови и системы кровообращения. В качестве примера тесного взаимодействия нервной и эндокринной систем в отдельной главе рассматривается функциональная анатомия репродуктивной системы человека.

Объем предлагаемого в книге материала и подробность его изложения соответствуют программе общего курса «Физиология человека и животных», читаемого на биологическом факультете МГУ имени М. В. Ломоносова.

Издание рассчитано на студентов высших учебных заведений биологического, психологического и медицинского профилей.

В результате освоения материалов второго тома студенты должны:

знать

- основную терминологию, относящуюся к областям анатомии и физиологии эндокринной системы, репродуктивной системы и системы крови, иммунной и сердечно-сосудистой систем;
- особенности разных видов гуморальной регуляции и основные принципы работы эндокринной системы;
- анатомическое строение эндокринных желез и физиологические эффекты их гормонов;
- роль нервной и эндокринной регуляции в работе мужской и женской репродуктивных систем;
- химический состав плазмы крови и функции форменных элементов;
- механизмы образования и растворения тромбов;
- пути реализации реакций клеточного и гуморального иммунитета;
- строение сердечно-сосудистой системы и механизмы ее реализации;

уметь

- давать характеристику эндокринным железам и их гормонам;
- описывать строение и функции форменных элементов крови;
- находить морфофункциональные сходства и различия в работе мужской и женской репродуктивных систем;
- анализировать механизмы различных видов иммунных реакций;
- характеризовать сердце как центр сердечно-сосудистой системы и как автономный орган;
- сравнивать строение и функции сосудов разного типа и разного диаметра;

владеть

- навыками анализа почерпнутой в учебной и научной литературе информации об эндокринных железах и их гормонах, защитных системах крови, работе сердца в норме и при различных патологиях;
- подходами к анализу адаптивных реакций системы крови и рефлексов сердечно-сосудистой системы.

Раздел I

ФИЗИОЛОГИЯ

ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ



Глава 1

ПРИНЦИПЫ РАБОТЫ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- виды межклеточных коммуникаций;
- свойства гормонов и гормоноподобных веществ;
- строение гормональных рецепторов;
- механизмы реализации гормональных эффектов;

уметь

- давать характеристику основным группам гормонов и основным типам метаботропных рецепторов;
- разобраться в местах локализации гормональных рецепторов и в механизмах экскреции гормонов;

владеть

- методами прогноза возможных физиологических эффектов на основе химической структуры гормона и типа рецептора.
-

1.1. Регуляторные системы организма.

Виды гуморальной регуляции и место эндокринной системы

Организм человека состоит приблизительно из 10^{13} клеток, и все эти клетки должны работать согласованно, обеспечивая его выживание и, более того, оптимальное существование в постоянно меняющихся условиях. Для того чтобы из миллиардов клеток создать целостный, интегрированный организм, способный к самовосстановлению, самовоспроизведению и адаптации, необходима постоянно действующая система межклеточных коммуникаций, без которых невозможна надежная система управления функциями.

Уровни управления в организме можно разделить на *внутриклеточные* (обеспечивающие управление на уровне клетки) и *межклеточные* (обеспечивающие согласованную работу различных тканей, органов и систем органов целостного организма). В каждом случае системы управления могут быть *неспециализированными* и *специализированными*. Для соединений, используемых в неспециализированных системах управления, функция передачи информации не является главной, а акцент сдвинут в сторону их использования в качестве источников пластического или энергетического материала. Таким веществом может быть, например, глюкоза. В специализированном управлении участвуют соединения, главной функцией которых является передача информации, поэтому их называют *сигнальными*.

В ходе эволюционного процесса сформировались **три системы**, так или иначе отвечающие названию «сигнальные»: *нервная, эндокринная и иммунная*. Они очень сильно связаны между собой, что дает основание говорить о единой нейро-иммунно-эндокринной системе, хотя их описание на первых порах приходится производить отдельно. Все эти системы способны к дистантному управлению процессами жизнедеятельности, но достигают этого разными способами.

В зависимости от расстояния действия сигнального соединения различают местное и системное управление.

К **местному (региональному) управлению** относятся внутриклеточная (интракринная), аутокринная, юстакринная и паракринная системы контроля (рис. 1.1).

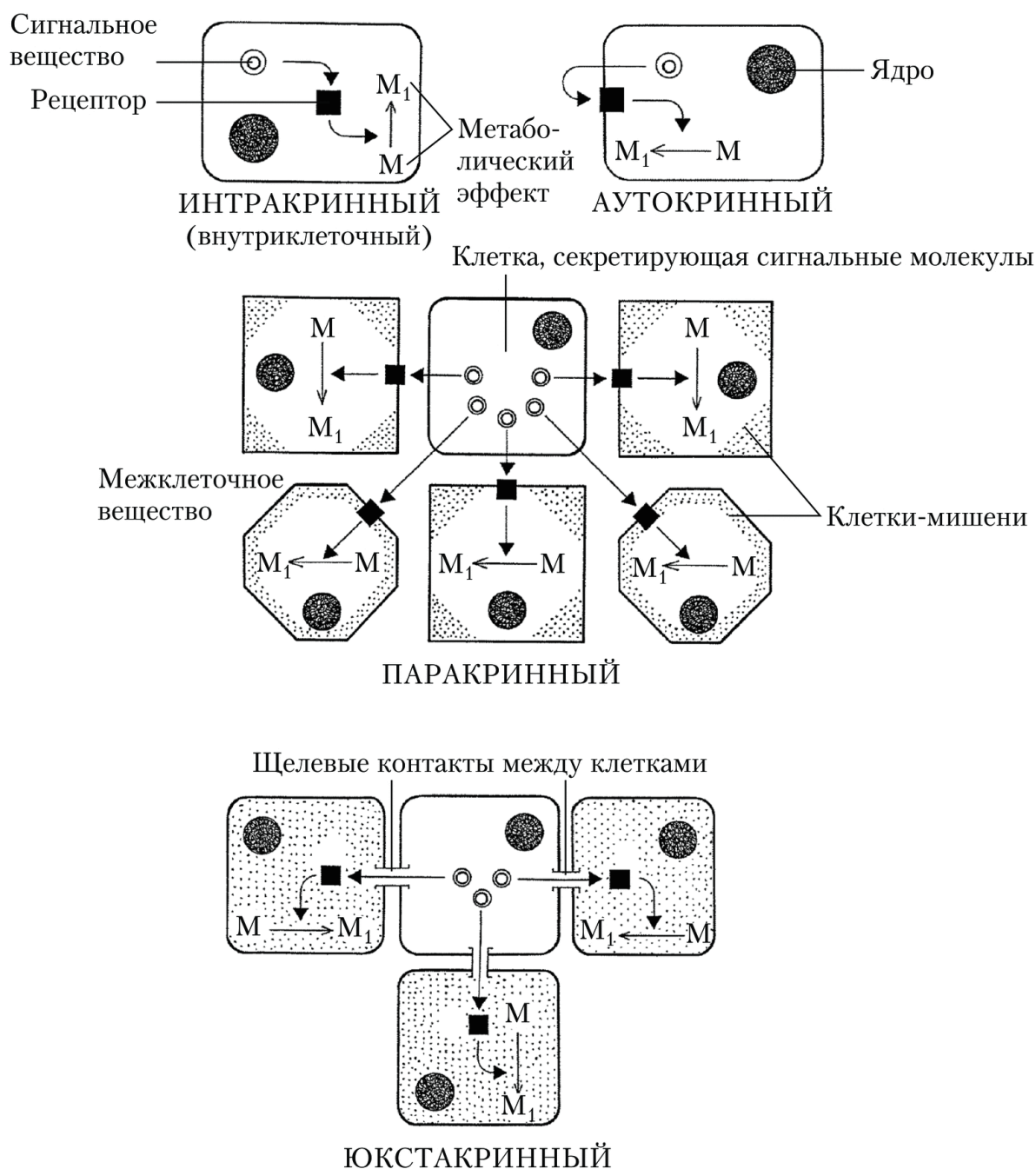


Рис. 1.1. Механизмы местного контроля с помощью сигнальных молекул

При *внутриклеточном контроле* вещество-регулятор вырабатывается в клетке и действует на ее работу через внутриклеточные рецепторы. При *аутокринном*, *юкстакринном* и *паракринном контроле* вещество-регулятор покидает клетку и воздействует на нее же или на соседние клетки.

Системное управление отличается большой дистантностью воздействия и подразделяется на *эндокринное*, *нейроэндокринное* и *нейрокринное* (рис. 1.2).

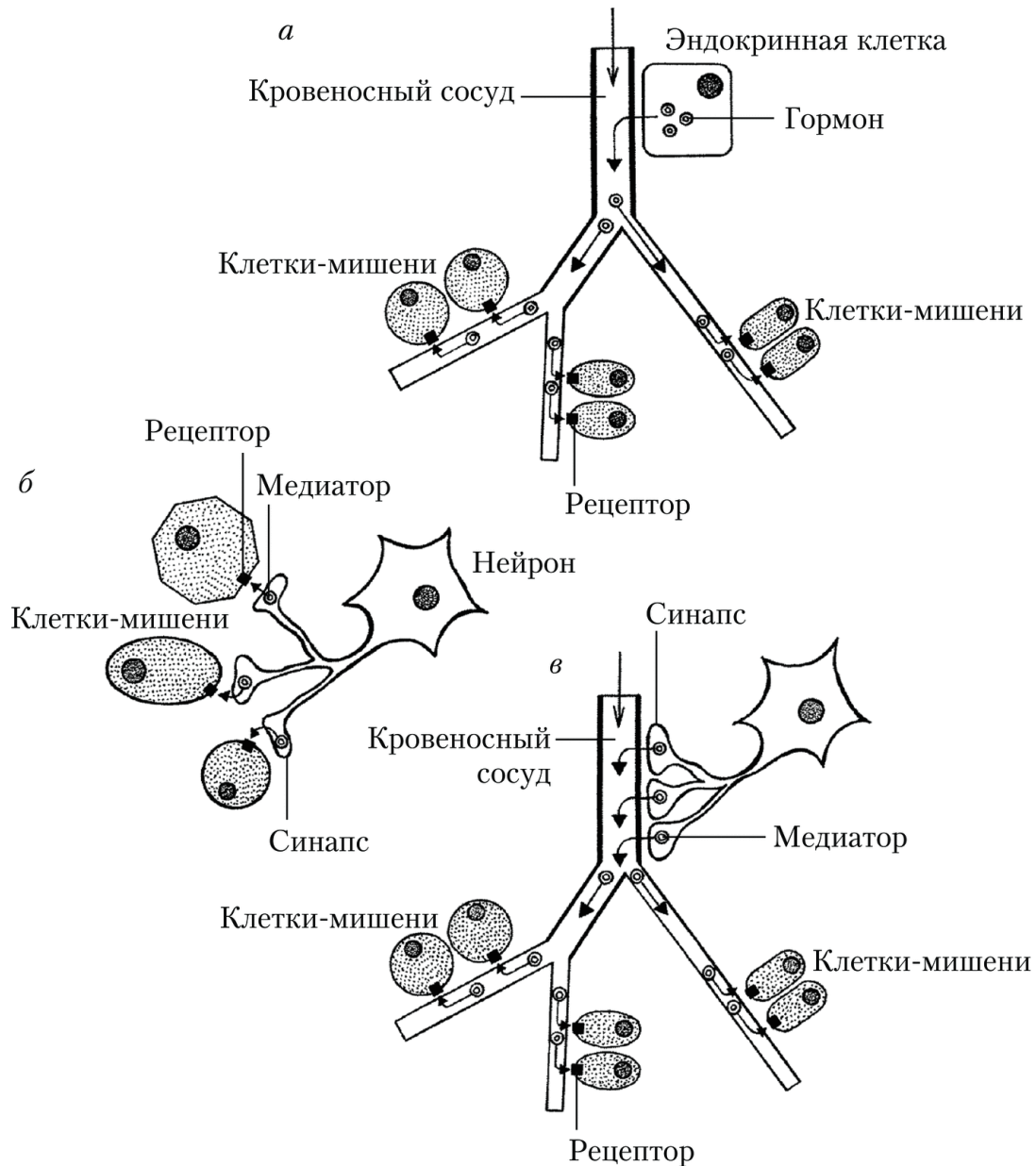


Рис. 1.2. Механизмы системного контроля:

а — эндокринный; б — нейрокринный; в — нейроэндокринный

При *эндокринной форме регуляции* клетки железы или какой-то иной клетки выделяют гормон (от греч. *ὁρμάω* — возбуждаю), который попадает в системный кровоток и способен воздействовать на все структуры организма, в которых есть рецепторы к этому гормону. Форма гормонального ответа зависит от типа ткани и разновидностей рецептора, реагирующих на этот гормон.

При *нейроэндокринной форме регуляции* нейрогормон секретируется терминалями аксонов в специализированную капиллярную сеть и из нее поступает в системный кровоток. Далее происходят те же явления, что и в случае эндокринного способа системной регуляции.

При *нейрокринной форме регуляции* нейроны вырабатывают нейромедиаторы, воздействующие на близлежащие клеточные структуры через специализированные рецепторы. Следовательно, имеет место разновидность паракринной регуляции, при которой дистантность действия достигается длиной аксонов и количеством синаптических переключений.

Вещества, выполняющие специфические функции передачи информации от одной клетки к другой, называются **информонами**. Информоны обычно не выполняют энергетических или пластических функций, а действуют на клетки через специальные распознающие молекулы — рецепторы. Содержание информонов в крови очень мало (10^{-6} — 10^{-12} моль), а время их жизни обычно очень коротко, хотя они могут запускать длительные регуляторные каскады как в отдельных клетках, так и организме в целом.

Среди информонов с некоторой долей условности выделяют *группу тканевых гормонов* (гистогормонов), участвующих главным образом в процессах местной регуляции. Однако гистогормоны могут включаться и в общую регуляторную систему организма. Обычно гистогормоны секретируются из отдельных клеток различных систем органов, не образуя специализированных желез. Примером могут служить простагландины и тромбоксаны. Гистогормоны обычно действуют короткое время и вблизи от места секреции.

Вторая группа информонов — *гормоны*. Гормоны обычно образуются в особых секреторных клетках, которые или образуют компактные органы — железы, или расположены по одной или группами внутри органов. Секреторным клеткам свойственны некоторые морфологические особенности. Обычно синтез и «упаковка» гормонов происходят в одной части клеток, а их выброс в кровь — в другой. Чаще всего синтезируемые гормоны накапливаются к комплексу Гольджи — основном «складском помещении» клетки. Там, по мере надобности, гормоны упаковываются в маленькие секреторные пузырьки — гранулы, которые отпочковываются от комплекса Гольджи и передвигаются по цитоплазме к наружной мембране клетки, через которую гормон выбрасывается в кровь. Некоторые гормоны, например половые, не упаковываются в гранулы и выходят из секретирующей клетки в виде отдельных молекул. Выброс гормона в кровь происходит не постоянно, но только в том случае, когда к секретирующей клетке приходит специальный сигнал, под действием которого пузырьки высвобождают гормон во внеклеточную среду.

Однако в последние годы стало очевидно, что гормоны смогут выделяться не только из клеток специализированных эндокринных желез, но и из клеток многих других органов и тканей. Так, нейроны гипоталамуса способны вырабатывать целый набор гормональных факторов, таких как либерины, статины и другие гормоны, клетки сердечной мышцы выделяют в кровь натрийуретический пептид, лимфоциты выделяют ряд гормонов — стимуляторов иммунитета, наконец, множество пептидных гормонов синтезируются в слизистой кишечника.

1.2. Гормоны и клетки, их продуцирующие

Существует несколько подходов к определению тех критериев и свойств, которым должно отвечать вещество, претендующее на роль гормона. Перечислим главные **критерии гормонов**.

1. Гормон выделяется только из живых клеток. Если какое-то вещество, обладающее значительным физиологическим эффектом, выделяется из мертвой разрушающейся клетки, его к гормонам относить нельзя.

2. Гормоны, как и любые физиологически активные вещества, обладают сильными эффектами и поэтому выделяются в очень малых количествах.

3. Гормон выделяется из клетки, не нарушая ее жизнедеятельности и целостности.

4. Гормон поступает в межклеточную жидкость и кровь непосредственно из секретирующих клеток, и поэтому эндокринные железы не нуждаются в выводных протоках, как железы внешней секреции.

5. Гормон действует только на определенные органы-мишени, имеющие специальные рецепторы для взаимодействия с ним.

6. Гормон не является источником энергии и строительным материалом для нужд организма.

Эти критерии, предъявляемые к веществу-гормону, достаточно строгие, хотя на самом деле имеется ряд исключений, однако перечисленные критерии позволяют четко отличить гормоны от ферментов, витаминов и других веществ.

Особенностью гормонов является наибольший объем их сигнальных функций за счет возможности сочетания местных и дистантных (системных) эффектов. Спектр гормональных эффектов на системном и местном уровнях может существенно различаться.

Системные эффекты предназначены для управления процессами жизнедеятельности: гормоны контролируют и программируют процессы роста и развития, половой дифференцировки и размножения, регулируют все виды обмена веществ, участвуют в регуляции неспецифической адаптации и, кроме того, участвуют во взаимной регуляции гормональной сети. Системные эффекты гормонов могут быть необратимыми программирующими (детерминирующими), обратимыми регуляторными и, кроме того, перmissивными.

Программирующие (детерминирующие) эффекты гормон оказывает при своем первичном воздействии на экспрессию генов в клетке в ограниченные критические периоды онтогенеза (чаще в эмбриональном и неонатальном периодах развития). При этом необратимо изменившийся уровень экспрессии данных генов часто меняет фенотип, который сохраняется у потомков данной клетки в отсутствие гормона. Если такое программирующее действие гормона затрагивает уровень экспрессии только нескольких генов, то в клетке необратимо меняется активность некоторых метаболических систем, а фенотип клетки может не изменяться.

Регулирующие эффекты подразумевают обратимое активирующее или тормозное действие гормона на системы организма, идущее постоянно в течение всей жизни.

Пермиссивное действие гормонов заключается в том, что одни из них, не влияя на какое-то действие другого гормона, резко усиливают его эффект. Например, гормон щитовидной железы — тироксин — необходим для того, чтобы нормально развивались эффекты гормона роста. В табл. 1.1 приведены примеры разных типов гормональных эффектов.

Таблица 1.1

Основные типы гормональных эффектов

Тип эффекта	Примеры гормонов	Действие на организм
Регулирующий	Окситоцин, адреналин	Сокращение мышц
	Либерины, статины, АКТГ, ТТГ (тиреотропный гормон) и др.	Секреция различных желез
	Мелатонин	Пигментация кожи
	Гормон роста, инсулин, тиреоидные гормоны, липотропин и др.	Обмен углеводов, белков и жиров
	Альдостерон, вазопрессин, кальцитонин, паратгормон и др.	Водно-солевой обмен
	Гормоны половых желез, (андрогены и эстрогены), эндорфины, тиролиберин, люлиберин, тиреоидные гормоны, адреналин и др.	Поведение
	Гормоны роста, тиреоидные гормоны	Рост тела
Программирующий (детерминирующий)	Гормоны гипоталамуса, некоторые гормоны гипофиза, гормоны половых желез	Половое созревание
	ЛГ гипофиза	Высвобождение половых клеток
Пермиссивный	Тироксин усиливает действие гормона роста	Рост и половое созревание

Из таблицы следует, что одни и те же гормоны (половые, тиреоидные и некоторые другие) могут вызывать разные типы эффектов. Кроме того, один и тот же гормон может непосредственно воздействовать на несколько функций. Так, например, большая часть гормонов способна прямо или опосредованно влиять на возбудимость и эмоции, изменяя поведение человека.

Секреция гормонов осуществляется клетками с разным уровнем специализации: эндокринными клетками; клетками со смешанными функциями; эффекторными клетками.

Эндокринные клетки высокоспециализированы, и секреция гормонов обычно является их единственной функцией. Такие клетки могут синтезировать и секретировать несколько типов гормонов. Гормоны той же структуры, что и продуцируемые эндокринными железами, могут продуцироваться и местно, в эффекторных клетках и тканях.

Клетки со смешанными функциями специализированы не только на продукции гормонов и паракринных факторов, но и имеют дополнительные эффекторные функции (например, клетки Сертоли семенников продуцируют эстрогены, активин и другие гормоны и одновременно поддерживают дифференцировку и активность сперматозоидов).

Эффекторные клетки специализированы в первую очередь на собственных физиологических функциях (возбуждении, сокращении и т.п.), но одновременно способны секретировать некоторые гормоны и паракринные факторы (например, адипоциты специализированы на липидном обмене, секретируют гормоны лептин, адипонектин, резистин и другие, т.е. системные регуляторы этого обмена и пищевого поведения).

Эндокринные клетки могут группироваться различным образом:

- входить в состав не-эндокринных органов в виде отдельных клеток;
- включаться в состав желез смешанной секреции в виде групп клеток;
- группироваться в отдельный орган — эндокринную железу.

Эндокринные железы могут включать клетки различного эмбрионального происхождения. Их интеграция в систему более совершенного уровня — эндокринную железу — дает возможность создать орган с наибольшей продуктивностью и управляемостью. Примером может служить гипофиз, передняя и задняя доли которого развиваются из эктодермы глотки (кармана Ратке) и нейроэктодермы нервной трубки соответственно.

Важнейшие области организма, где образуются гормоны и гормоноподобные вещества, показаны в табл. 1.2.

Таблица 1.2

**Важнейшие области образования гормонов.
Гидрофильность и липофильность гормонов**

Главное место образования	Гормон/гормоноподобное вещество	Свойство: гидрофильный/липофильный
Традиционные эндокринные железы		
Гипофиз	АКТГ	Гидрофильный
	ТТГ (тиреотропный гормон)	То же
	ФСГ (фолликулостимулирующий гормон)	То же
	ЛГ (лютеинизирующий гормон)	То же
	СТГ (гормон роста, соматотропный гормон)	То же
	МСГ (меланоцитстимулирующий гормон)	То же
	Пролактин	То же
	Окситоцин (вырабатывается в гипоталамусе и выделяется в нейрогипофизе)	То же
	Вазопрессин (антидиуретический гормон) (вырабатывается в гипоталамусе и выделяется в нейрогипофизе)	То же
Эпифиз	Мелатонин	То же

Главное место образования	Гормон/гормоноподобное вещество	Свойство: гидрофильный/липофильный
Щитовидная железа	Тироксин, трийодтиронин	Липофильные
Парафолликулярные С-клетки щитовидной железы	Кальцитонин	Гидрофильный
Паращитовидные железы	Паратгормон	То же
Надпочечники	Минералокортикоиды, глюкокортикоиды	Липофильные
	Андрогены	То же
	Адреналин, НА	Гидрофильные
Островки Лангерганса поджелудочной железы	Инсулин, глюкагон, соматостатин	То же
Яичники	Эстроген, прогестерон	Липофильные
Семенники	Андрогены	То же
Плацента	Хорионический гонадотропин	Гидрофильный
	Прогестерон	Липофильный
Ткани и отдельные клетки, синтезирующие гормоны		
Центральная и периферическая нервная системы	Нейромедиаторы	Гидрофильные
Области промежуточного мозга (например, гипоталамуса)	Релизинг-факторы (релизинг-гормоны): либерины, статины	То же
Система клеток желудочно-кишечного тракта	Гастрин, холецистокинин, секретин	То же
Предсердия сердца	Предсердный натрийуретический пептид	Гидрофильный
Почки	Эритропоэтин, ренин	Гидрофильные
Печень	Ангиотензиноген, соматомедины	То же
Органы иммунной системы	Гормоны тимуса, цитокины, лимфокины	То же
Тканевые гормоны	Тканевые гормоны, гистамин, брадикинин	То же

1.3. Химическая структура гормонов и функциональная организация их молекул

По химической структуре все гормоны могут быть разделены на несколько групп. Такое разделение тем более важно, что передаваемая гормонами информация закодирована в строении их молекул.

Первая группа — белково-пептидные гормоны, представляющие собой аминокислотные цепочки различной длины. К ним относятся либерины и статины гипоталамуса, гормоны гипофиза, инсулин, натрийуретический гормон и некоторые другие.

Эти гормоны сильно различаются по своим размерам: от олигопептидов, состоящих всего из трех аминокислотных остатков (тиреотропин-рилизинг-фактор), до белков, включающих в себя до 2200 аминокислотных остатков (соматотропный гормон гипофиза).

Белково-пептидные гормоны синтезируются в виде крупных белковых молекул — *прегормонов*, которые не обладают собственной биологической активностью. Как и другие белки, прегормоны синтезируются на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме, где затем расщепляются пептидазами до более мелких молекул — *прогормонов* — и в аппарате Гольджи упаковываются в мембранные секреторные везикулы. В процессе хранения в этих везикулах прогормоны расщепляются, образуя некоторое количество активных молекул гормона. Гормоны хранятся в везикулах до тех пор, пока в организме не возникает в них потребность (рис. 1.3).

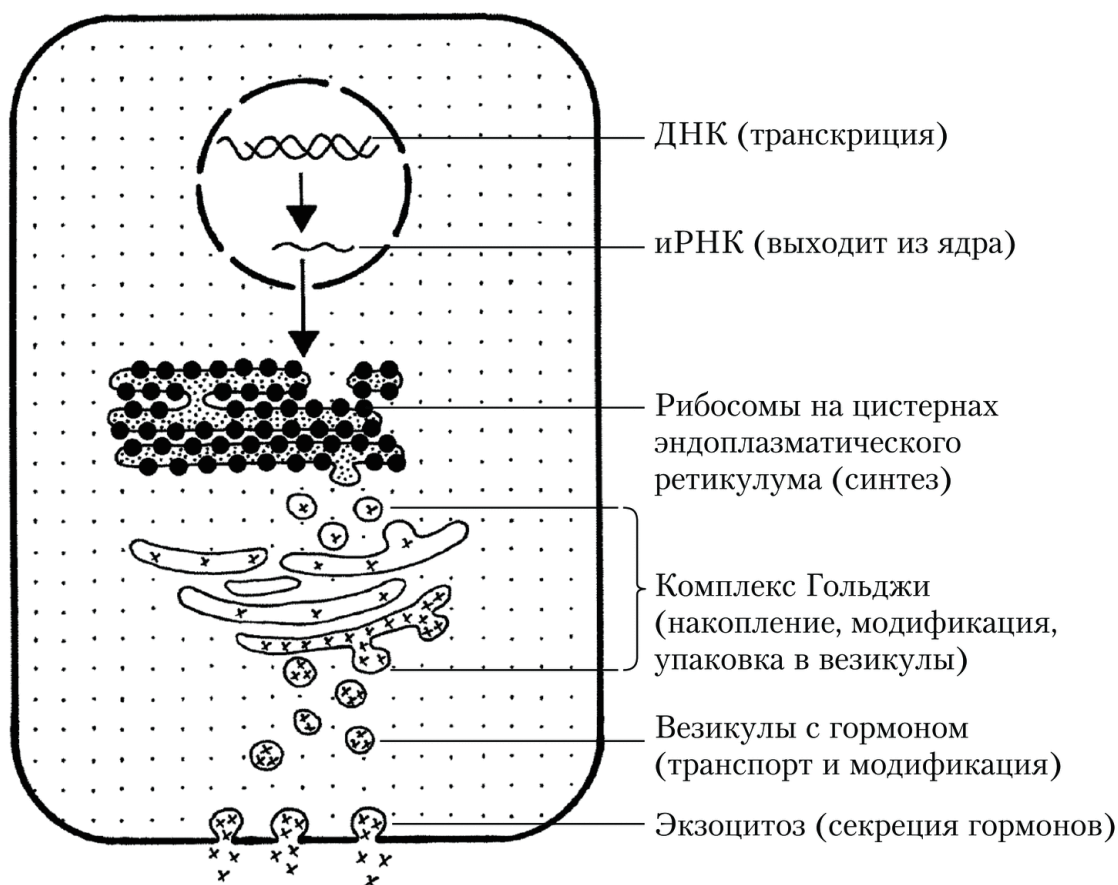


Рис. 1.3. Механизм образования и секреции пептидных гормонов

Секреция гормонов осуществляется в том случае, когда везикулы встраиваются в клеточную мембрану путем *экзоцитоза* и содержащиеся в них гормоны попадают в межклеточное пространство или напрямую в кровоток.

Во многих случаях стимулом для экзоцитоза является увеличение концентрации ионов кальция в цитозоле клетки, вызываемое деполяризацией плазматической мембраны. В других случаях стимуляция поверхностных рецепторов эндокринной клетки приводит к увеличению цАМФ и последующей активации *протеинкиназ*, стимулирующих секрецию гормона.

Пептидные гормоны водорастворимы (гидрофильны), что позволяет им легко проникать в кровеносную систему, доставляющую их к тканям-мишеням, но не позволяет свободно проходить через наружную клеточную мембрану, основу которой составляют фосфолипиды. Железы, секретирующие белково-пептидные гормоны, имеют энтодермальное происхождение.

Вторая группа — стероиды, представляющие собой производные холестерина. К ним относятся гормоны коры надпочечников (кортикостероиды, минералокортикоиды) и половые гормоны (андрогены, эстрогены и прогестины).

Стероидные гормоны жирорастворимы и состоят из трех циклогексановых и одного цикlopентанового колец, объединенных в единую структуру (рис. 1.4).

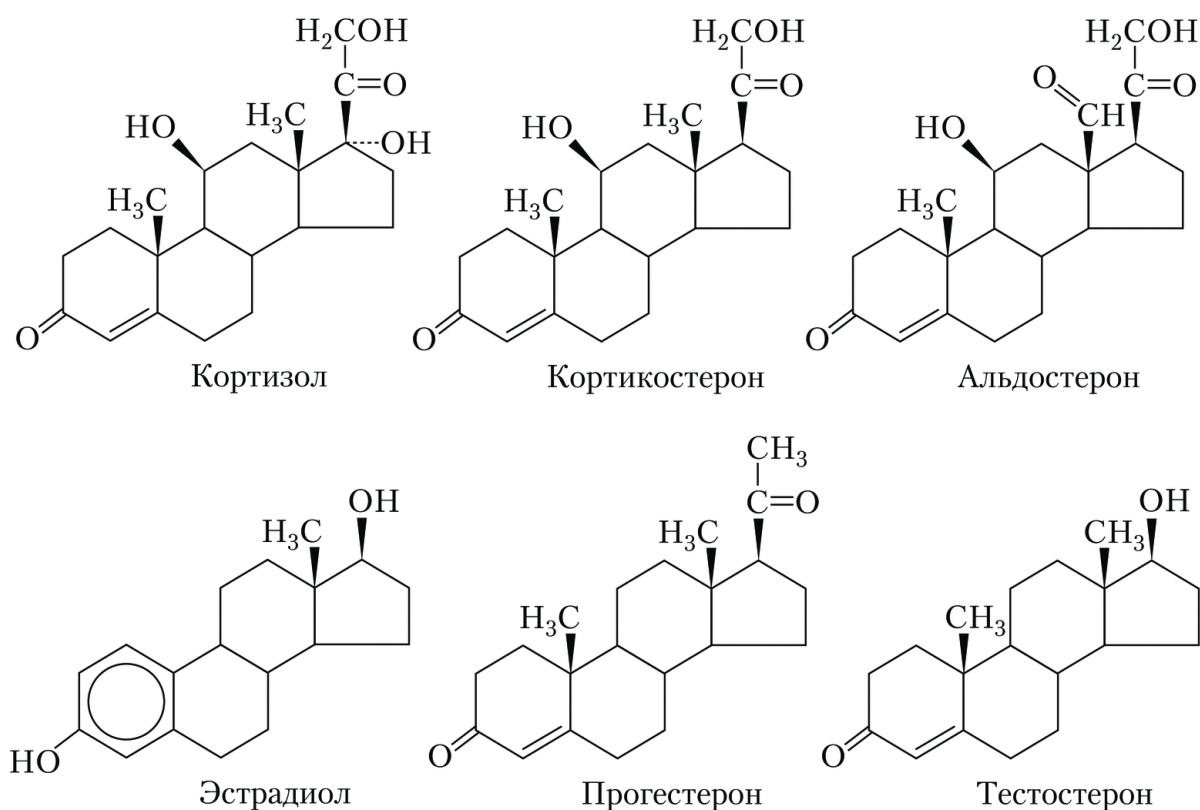


Рис. 1.4. Химические структуры некоторых стероидов, вырабатываемых в корковом слое надпочечников и в половых железах

Обычно стероиды запасаются в секретирующих клетках в очень малых количествах, но зато в этих клетках в вакуолях есть запасы эфиров холестерина, из которых в случае необходимости может быть синтезировано

достаточное количество гормонов. Холестерол поступает в клетки желез из плазмы крови. Так как стероиды липофильны, то они легко диффундируют через клеточные мембраны и попадают через межклеточное пространство в кровеносные капилляры. Достигнув клеток-мишеней, стероидные гормоны легко проходят сквозь их наружную мембрану и связываются со своими внутриклеточными рецепторами. Стероидпродуцирующие клетки имеют мезодермальное происхождение.

Третья группа — гормоны — производные отдельных аминокислот. Так, производными аминокислоты тирозина являются адреналин и НА — гормоны мозгового слоя надпочечников, а также гормоны щитовидной железы — тироксин и трийодтиронин (рис. 1.5).

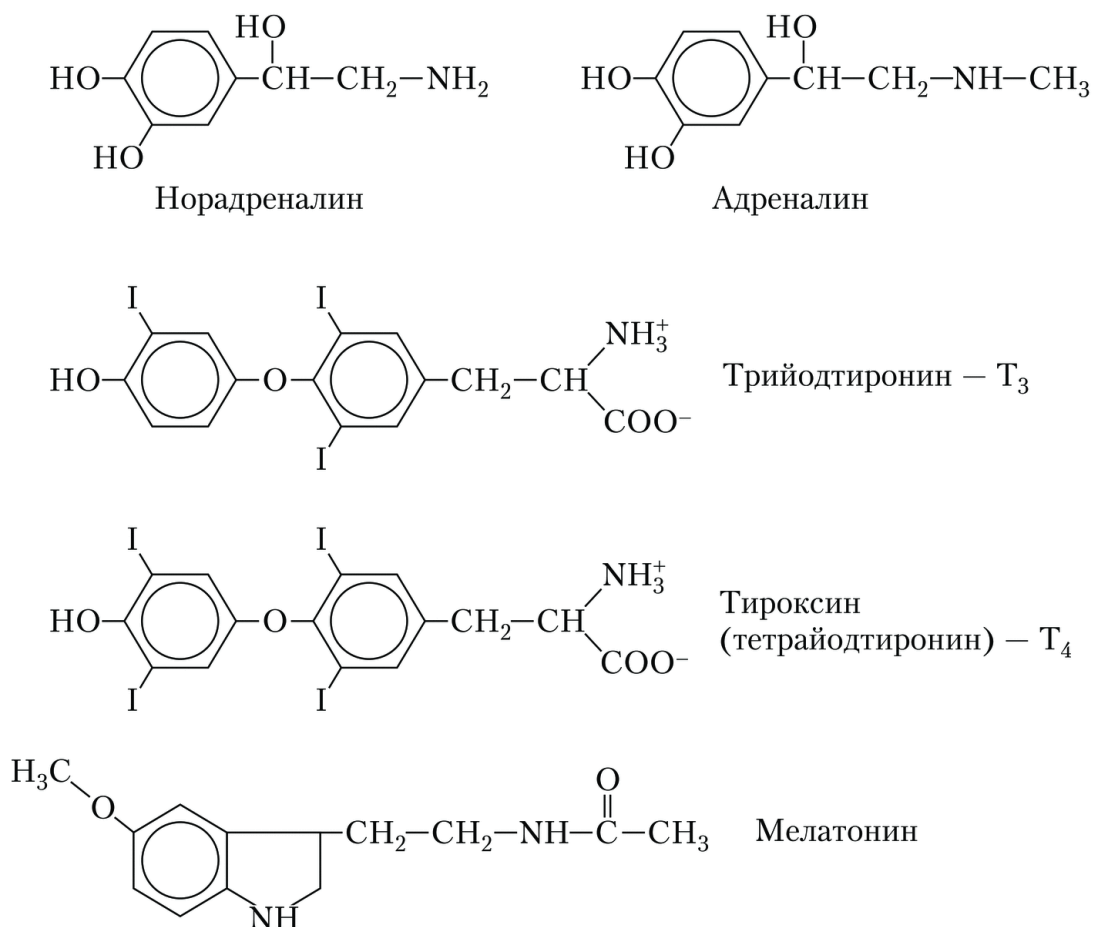


Рис. 1.5. Строение гормонов мозгового слоя надпочечников, тиреоидных гормонов щитовидной железы (T₃ и T₄) и гормона эпифиза мелатонина

Катехоламины — адреналин и НА — синтезируются в клетках мозгового вещества надпочечников, причем адреналина синтезируется в четыре раза больше, чем НА. Эти гормоны депонируются в мембранных пузырьках до момента стимуляции клетки и секреции путем экзоцитоза. В кровотоке адреналин и НА могут быть как в связанном, так и в свободном состоянии.

Тиреоидные гормоны синтезируются и хранятся в щитовидной железе, включаясь в макромолекулы белка тиреоглобулина, который размещается в больших фолликулах щитовидной железы. Секреция гормона осуществляется при условии отщепления аминов от тиреоглобулина, свободные

гормоны выделяются в кровоток. После попадания в кровь бóльшая часть молекул тиреоидных гормонов связывается с тирозин-связывающим глобулином (белком-переносчиком) и частично с некоторыми другими белками плазмы. По мере надобности гормоны отщепляются от этих белков и взаимодействуют с внутриклеточными рецепторами.

Мелатонин — еще один гормон, относящийся к этой химической группе, — секретируется эпифизом. Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана.

Четвертая группа — простагландины, тромбоксаны, лейкотриены — производные арахидоновой кислоты, относящейся к классу ненасыщенных жирных кислот. Они были обнаружены во многих тканях человека и других млекопитающих. Раньше эти вещества относили к гистогормонам, обладающим местным действием, однако к настоящему времени доказано, что эти вещества способны поступать в кровоток и оказывать системное воздействие на функции организма. Простагландины синтезируются путем циклизации участка в центре углеводородной цепи (C20) эйкозановых полиненасыщенных кислот, чаще арахидоновой (рис. 1.6).

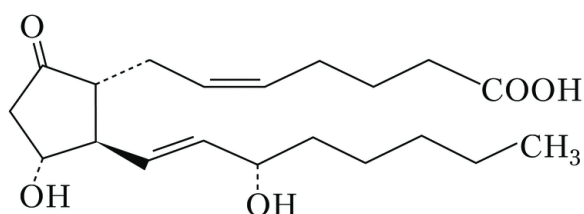


Рис. 1.6. Строение молекулы простагландина E_2 (PgE_2)

Родственная группа регуляторов — тромбоксаны, выделенные первоначально из тромбоцитов; содержат цикlopentanовое кольцо, в которое включен атом кислорода.

Классификация гормонов по химической структуре представлена в табл. 1.3.

Таблица 1.3

Классификация гормонов по химической структуре

Класс	Семейство	Ряд	Представители
Стероидные	C_{21} -стероиды (прегнановые)	Кортикостероиды: глюкокортикоиды	Кортикостерон, гидрокортизон
		Кортикостероиды: минералокортикоиды	Альдостерон
		Прогестины	Прогестерон
	C_{19} -стероиды (андростановые)	Андрогены	Тестостерон; 5 α -дигидротестостерон
	C_{18} -стероиды (эстрановые)	Эстрогены	Эстрадиол, эстрон, эстриол
	C_{27} -стероиды (холестановые)	Витамин D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃

Класс	Семейство	Ряд	Представители
Производные ненасыщенных жирных кислот	Ретиноиды (C20:5)	Ретиновые кислоты	Ретиновая кислота
	Эйкозаноиды (C20:3) (гистогормоны)	Тромбоксаны	TxA_2
		Простагландины	$PGF_{2\alpha}$
		Простациклины	PGI_1
		Лейкотриены	LTA_4
Производные аминокислот	Производные тирозина	Катехоламины	Адреналин, дофамин
		Тиреоидные гормоны	Тироксин, трийодтиронин
	Производные триптофана	Мелатонин	Мелатонин
		Серотонин (гистогормон)	Серотонин
Белково-пептидные	Пептиды нейрогипофиза	Ряд вазопрессина	Аргинин-вазопрессин
		Ряд окситоцина	Окситоцин
	Рилизинг-факторы гипоталамуса		Кортиколиберин, Соматостатин
	Ангиотензины		Ангиотензин II
	Олигопептиды АКТГ-типа		АКТГ, α -МСГ, β -липотропин
	Олигопептиды желудочно-кишечного тракта	Ряд глюкагона.	Глюкагон, секретин,
		Ряд гастрина.	ВИП.
		Ряд гастрин-релизинг пептида.	Гастрин, холецистокинин.
		Ряд соматостатина.	ГРП, субстанция P.
	Семейство инсулина	Ряд панкреатического полипептида	Нейротензин.
			Нейропептид Y
		Инсулин и инсулиноподобные ростовые факторы	Инсулин, IGF-I, IGF-II
		Релаксин	Релаксин
	Гормоны тимуса		Тимозины, тимопоэтины
	Атриопептиды		Натрийуретические факторы ANF, BNF
	Олигопептидные регуляторы обмена Ca^{2+}	Ряд кальцитонина	Кальцитонин, кальцитонин ген-родственный пептид, аденомедуллин
		Ряд паратгормона	Паратгормон, белок, родственный паратгормону

Класс	Семейство	Ряд	Представители
	Мономерные белки типа СТГ		Соматотропин, пролактин, плацентарный лактоген
	Мономерные белки типа <i>FGF</i> (гистогормоны)		<i>FGF6, EGF</i>
	Цитокины (гистогормоны)	Интерлейкины	<i>IL-1, IL-3</i> , эритропоэтин
		Интерфероны	<i>INFα, INFγ</i>
	Лептин		Лептин
	Димерные гликопротеиды типа ЛГ		ЛГ, хорионический гонадотропин, тиреотропин
	Димерные гликопротеиды типа <i>TGFβ</i>		Фактор регрессии мюллеровых каналов, активины, ингибины, <i>TGFβ</i>
	Димерные белки типа фактора роста тромбоцитов (гистогормоны)		<i>PDGF, VEGF</i>

Несмотря на огромное различие в химическом строении, гормоны разных химических групп имеют много общего в организации функциональной структуры.

Так, в идеальном случае в молекуле гормона можно выделить *адресный участок*, или *гаптон*, отвечающий за взаимодействие всей молекулы с местом специфического гормонального воздействия. Гаптон сам по себе никаким биологическим эффектом не обладает. Другой участок гормональной молекулы называется *актоном*. Именно актон вызывает физиологические эффекты гормона в клетке-мишени, но сам по себе без гаптона актон не может присоединяться к регулируемой клетке. И наконец, в состав гормональной молекулы может входить целый ряд участков, защищающих эту молекулу от воздействия разрушающих ферментов, усиливающих или ослабляющих гормональный эффект. Эти участки молекулы получили название *аксессуарных*. Актон, гаптон и аксессуарные участки могут быть расположены в различных частях гормональной молекулы, а могут и перекрывать друг друга (рис. 1.7).

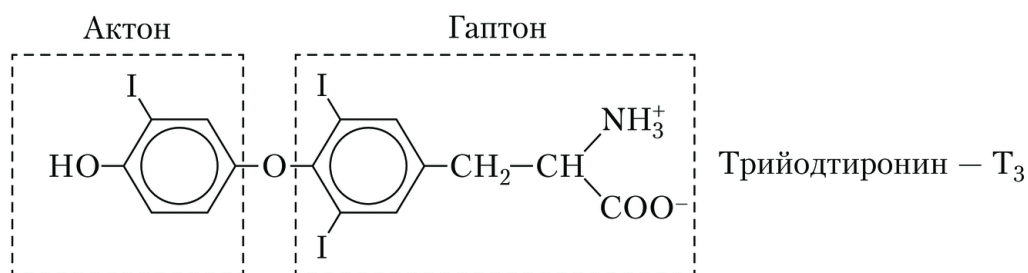


Рис. 1.7. Расположение актонного и гаптонного участков в молекуле трийодтиронина (T_3)

Попав в кровь, многие гормоны специфически связываются с транспортными белками. Связанный со своим транспортным белком гормон выключается из сфер биологического действия и метаболизма, за счет чего снижается скорость его распада, и увеличивается период его полужизни. Это позволяет создавать определенное депо гормона, смягчая резкие изменения его концентрации в кровотоке. В настоящее время открыто много транспортных белков, продуцируемых, главным образом, печенью, которые связывают гормоны в крови. Подробнее транспорт гормонов описан в параграфе 1.7.

1.4. Регуляция секреции гормонов

Содержание большинства гормонов в плазме крови колеблется в зависимости от состояния организма, причем эти колебания вполне закономерны. Например, адреналин секретируется уже через секунды после стимуляции надпочечников, и обычно такая стимуляция достигается стрессогенными воздействиями. После этого железы находятся в активном состоянии в течение последующих нескольких секунд или минут, обеспечивая секрецию гормонов. Для секреции и проявления физиологических эффектов других гормонов требуется гораздо больше времени, иногда месяцы. Примером могут служить гормоны щитовидной железы и гормон роста.

Концентрации гормонов, необходимые для большинства обменных процессов и эндокринной функции, чрезвычайно малы. Концентрации гормонов в крови варьируют от одного пикограмма (10^{-12} г) до нескольких микрограммов (10^{-3} г) в 1 мл крови. Скорость секреции чрезвычайно мала, обычно она исчисляется несколькими микрограммами в сутки.

Секреция всех гормонов организма подвержена постоянному контролю. В большинстве случаев этот контроль реализуется благодаря механизму *отрицательной обратной связи*, обеспечивающему должный уровень гормональной активности в тканях-мишенях. После того как стимул вызвал высвобождение гормона, ответная реакция приводит к подавлению дальнейшей секреции гормона. Такой механизм препятствует чрезмерной активности гормонпродуцирующих клеток и тем самым предотвращает патологическое повышение активности ткани-мишени. Именно такой принцип регуляции, основанный на отрицательной обратной связи, характерен для гипоталамо-гипофизарной системы (рилизинг-гормон гипоталамуса — тропный гормон аденогипофиза — гормон железы-мишени) (рис. 1.8).

Гормон либерин гипоталамуса стимулирует синтез и секрецию гормона передней доли гипофиза, а гипофизарный гормон, называемый тропным, специфически стимулирует секрецию гормона периферической железы-мишени. При повышении концентрации этого конечного гормона происходит ингибирование всей системы путем торможения синтеза и рилизинг-гормона гипоталамуса; при снижении концентрации конечного гормона вся система активируется за счет усиления синтеза рилизинг-гормона. Особенность такой системы состоит в том, что и гормон гипофиза может ее блокировать по короткой петле обратной связи, ингибируя собственный синтез. Из этого примера очевидно также, что уровень одного гормона опреде-

ляется системой из нескольких гормонов и нескольких тканей-мишеней. Такие же петли обратной связи описаны в системах регуляции надпочечников, щитовидной железы, половых желез.

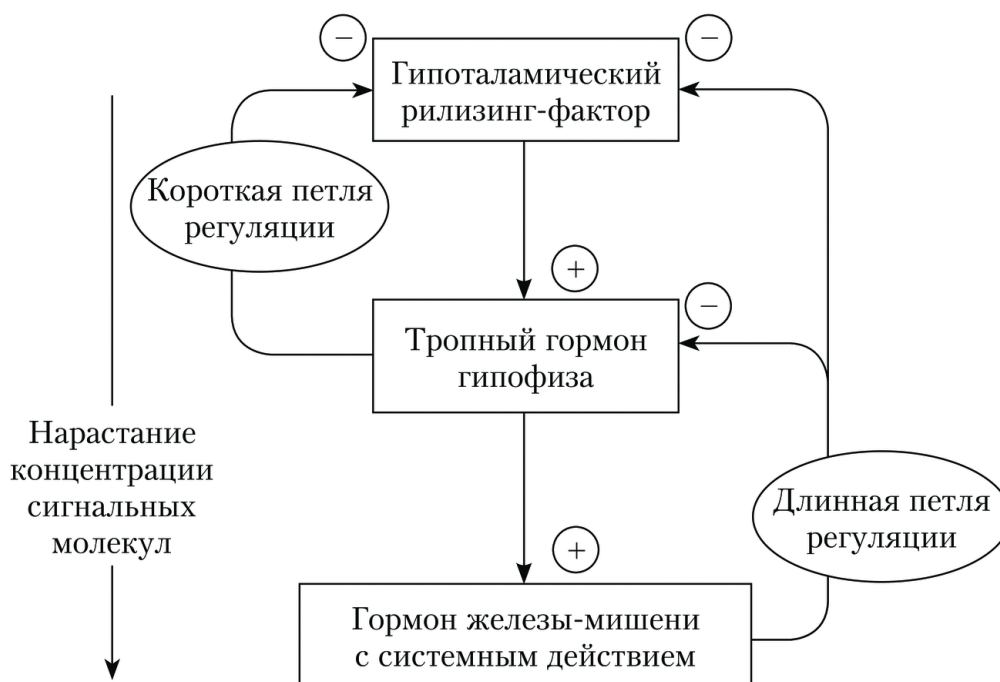


Рис. 1.8. Схема реализации регуляторных влияний в эндокринной системе по типу отрицательной обратной связи:
по такому типу регулируется работа надпочечников, щитовидной железы, половых желез

В других случаях отрицательная обратная связь осуществляется с помощью отдельных метаболитов или субстратов, концентрация которых в плазме крови меняется при воздействии гормона на ткань-мишень. Например, увеличение концентрации глюкозы в крови (гипергликемия) вызывает высвобождение инсулина, который усиливает потребление и утилизацию глюкозы в ряде тканей: в результате уровень глюкозы в крови возвращается к норме, что в свою очередь снижает секрецию инсулина.

В ряде случаев регуляция уровня гормонов может осуществляться и по механизму *положительной обратной связи*. Так, эстрогены и прогестерон способствуют выбросу ЛГ, в результате чего происходят овуляция, формирование желтого тела и увеличение продукции этих стероидных гормонов.

Различные *патофизиологические события* — шок, травма, гипогликемия, боль и стресс — оказывают влияние на систему гипоталамус — гипофиз, воздействуя через высшие нервные центры. В этих условиях происходят глубокие изменения метаболизма катехоламинов и гормона роста, функции коры надпочечников, щитовидной железы и гонад.

1.5. Выведение гормонов из крови

Содержание гормонов в крови регулируется двумя противоположными процессами: *скоростью секреции гормона в кровь* и *скоростью очищения*

крови от гормона, которую называют скоростью метаболического очищения или скоростью метаболического клиренса. Скорость метаболического клиренса определяется по отношению скорости очищения крови от гормона в минуту к концентрации гормона в 1 мл плазмы крови. Обычно для определения метаболического клиренса используют гормоны, снабженные радиоактивной меткой. Плазма очищается от гормона различными путями, включая: метаболическое разрушение гормона в тканях; связывание гормона в тканях; экскрецию гормона печенью с желчью; экскрецию гормона почками при образовании мочи. Снижение скорости метаболического очищения от данного гормона может стать причиной чрезмерного повышения его концентрации в жидких средах организма, а это влечет за собой возникновение патологических состояний. Так, например, при некоторых заболеваниях печени снижается выведение стероидов из организма с желчью, что приводит к повышению их концентрации в крови и возникновению дополнительных патологий.

Большинство белково-пептидных гормонов и катехоламинов водорастворимы и циркулируют в кровотоке, разрушаясь ферментами крови и тканей. Время жизни таких гормонов невелико. Например, период полувыведения ангиотензина II из плазмы крови через почки составляет менее одной минуты.

Гормоны, связанные с транспортными белками, покидают кровь гораздо медленнее. Например, период полувыведения связанных с белками крови гормонов щитовидной железы составляет от 1 до 6 сут.

1.6. Взаимодействие гормонов с клетками-мишенями

Взаимодействие гормона с клеткой-мишенью начинается с того, что гормон должен сформировать **гормон-рецепторный комплекс**, т.е. связаться с рецептором этой клетки. Клетки, лишенные рецепторов к какому-либо гормону, не способны реагировать на гормональное воздействие. Взаимодействие гормона и рецептора инициирует начало каскада ферментативных реакций, каждая стадия которого становится все более мощной, поэтому даже малая концентрация гормона способна давать существенный эффект.

Рецепторы гормонов являются крупными белками, и каждая чувствительная к гормону клетка может иметь от 2000 до 100 000 таких рецепторов. Рецепторы высокоспецифичны для конкретного гормона, что предопределяет тип гормона, который сможет оказать влияние на определенную ткань.

подавляющее число рецепторов к гормонам локализуется следующим образом:

- рецепторы к липофильным гормонам, хорошо проходящим в клетку (стероидные и тиреоидные гормоны, гормональные формы витаминов А и D), являются ядерными и непосредственно участвуют в регуляции экспрессии определенных генов;

- рецепторы к соединениям, не проникающим через клеточную мембрану (белково-пептидные гормоны, простагландины, катехоламины),

располагаются на клеточной мембране. В результате их взаимодействия с гормоном запускаются внутриклеточные сигнальные каскады, что приводит к изменению степени фосфорилирования эффекторных белков или транскрипционных факторов.

Мембранные рецепторы подразделяют на обладающие собственной ферментативной активностью (рецепторные тирозинкиназы и гуанилатциклазы) и на не обладающие собственной ферментативной активностью (сопряженные с G-белками).

Последовательность событий, необходимых для развития гормонального эффекта, представлена на рис. 1.9.



Рис. 1.9. Этапы развития гормональных эффектов

Ядерные рецепторы, регулирующие синтез белка, характерны, например, для половых гормонов (андрогены, эстрогены), гормонов щитовидной железы (тиреоиды), глюкокортикоидов и минералокортикоидов надпочечников. Эти гормоны легко проникают через плазматическую мембрану в клетку, где в цитозоле связываются с рецепторным белком и транспортируются в ядро. В неактивном состоянии подсемейство глюкокортикоидных, протестероновых, эстрогеновых и андрогеновых рецепторов бывает связано с белком теплового шока (англ. *heat-shock protein*) HSP-90.

При связывании гормона с рецептором белок теплового шока отделяется от последнего, комплекс белок — рецептор связывается с ДНК в специфических участках, называемых элементами гормонального ответа, которые располагаются по направлению транскрипции за сайтами начала транскрипции. В результате транскрипция и синтез белка нарушаются. Рецепторы тиреоидных гормонов и ретиноевой кислоты в неактивном состоянии не связаны с белком теплового шока и могут присоединяться

к своим элементам гормонального ответа на молекуле ДНК в отсутствие гормонов, подавляя транскрипцию. Активация рецепторов, реализующих действие гормонов, по-видимому, происходит в результате фосфорилирования (рис. 1.10).

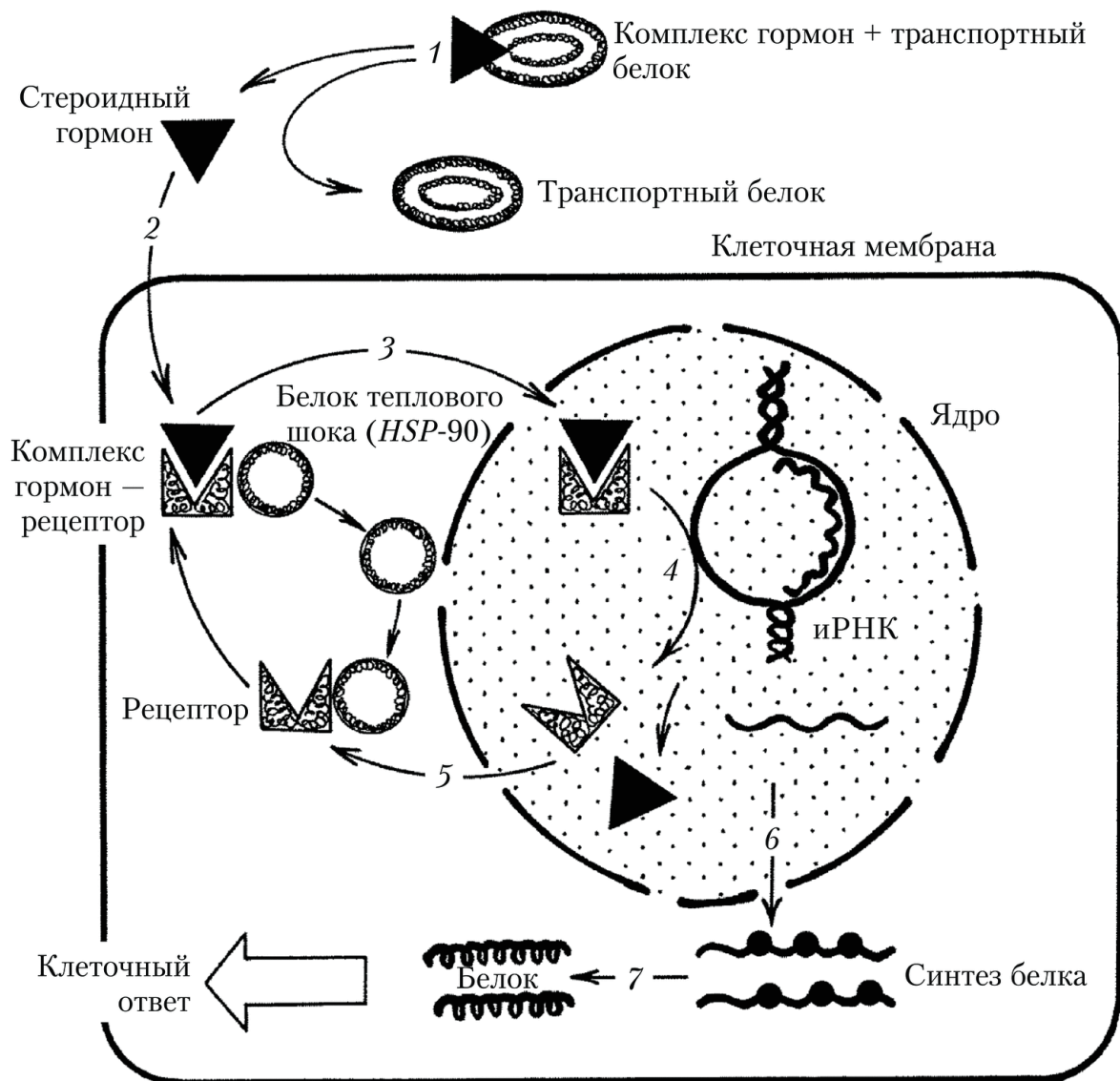


Рис. 1.10. Схема механизма реализации эффектов стероидных гормонов:

- 1 — гормон доставляется к клетке с помощью транспортного белка; 2 — гормон проникает в клетку, диффундируя через мембрану, и образует комплекс с рецептором;
- 3 — от рецептора отделяется белок теплового шока (HSP-90), после чего комплекс гормон — рецептор проходит в ядро; 4 — комплекс гормон — рецептор запускает синтез новой мРНК и распадается; 5 — рецептор выходит из ядра, связывается с белком теплового шока (HSP-90) и многократно используется клеткой;
- 6 — мРНК транспортируется из ядра, и начинается синтез белка рибосомами;
- 7 — синтезированные белки изменяют характер работы клетки

Гормоны, не проникающие через клеточную мембрану, взаимодействуют с рецепторами, расположенными внутри этой мембраны или на ее поверхности.

Некоторые гормоны так же, как и многие медиаторы, способны активировать ионные мембранные каналы, сопряженные с рецепторами или

являющимися их частью (ионотропные рецепторы). Взаимодействие молекулы такого гормона с рецептором приводит к открытию или, реже, закрытию ионных каналов. Через открытые каналы в клетку проникают ионы, чаще всего Ca^{2+} и (или) Na^+ , деполяризуя клетку. Ионы кальция являются самыми распространенными вторичными посредниками и мощными регуляторами внутриклеточных процессов. Все это приводит к изменению состояния клетки. Однако значительное число гормонов, для которых характерна мембранная рецепция, не воздействуют на состояние ионных каналов напрямую, а взаимодействуют с рецепторами, сопряженными с G -белками или, реже, с фермент-сопряженными рецепторами (метаботропные рецепторы). Схема сигнализации с помощью ионотропных и метаботропных рецепторов приведена на рис. 1.11.

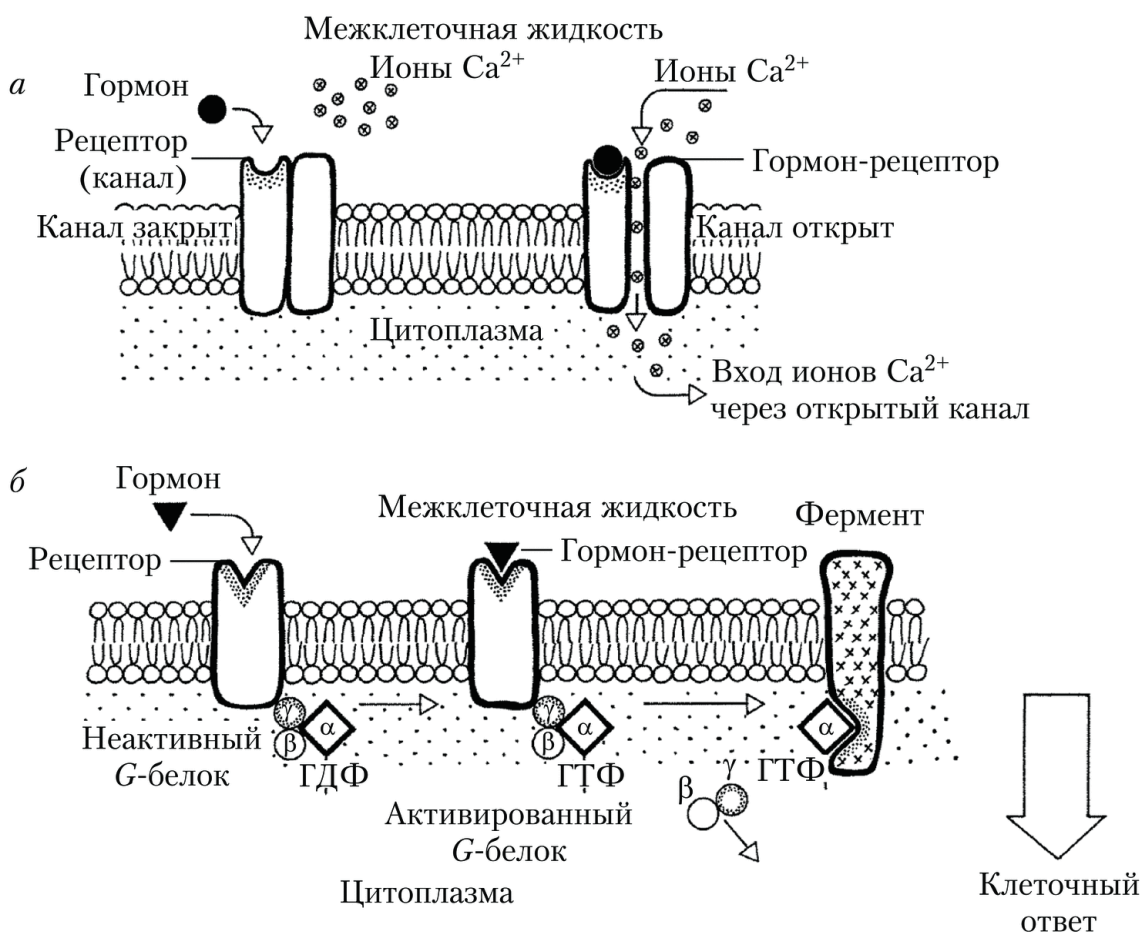


Рис. 1.11. Схема работы гормональных рецепторов:

а — ионотропного (канального); *б* — метаботропного

Рецепторы, связанные с G -белком, представляют собой аминокислотную последовательность, которая семь раз «прошивает» клеточную мембрану (образуя семь трансмембранных спирализованных участков — доменов). Внеклеточная часть этих белков гликозилирована (рис. 1.12).

Семь трансмембранных доменов расположены в мембране по кругу, образуя в центре углубление со специальными участками связывания лиганда. Присоединение лиганда (в нашем случае — гормона) или агониста приводит к изменению конформации рецепторных белков, благодаря

чему активируется *G*-белок (гуанозинтрифосфат-связывающий белок). *G*-белок расположен на внутренней стороне мембраны и состоит из трех субъединиц: α , β и γ . Разные *G*-белки различаются строением α -субъединиц (см. рис. 1.12).

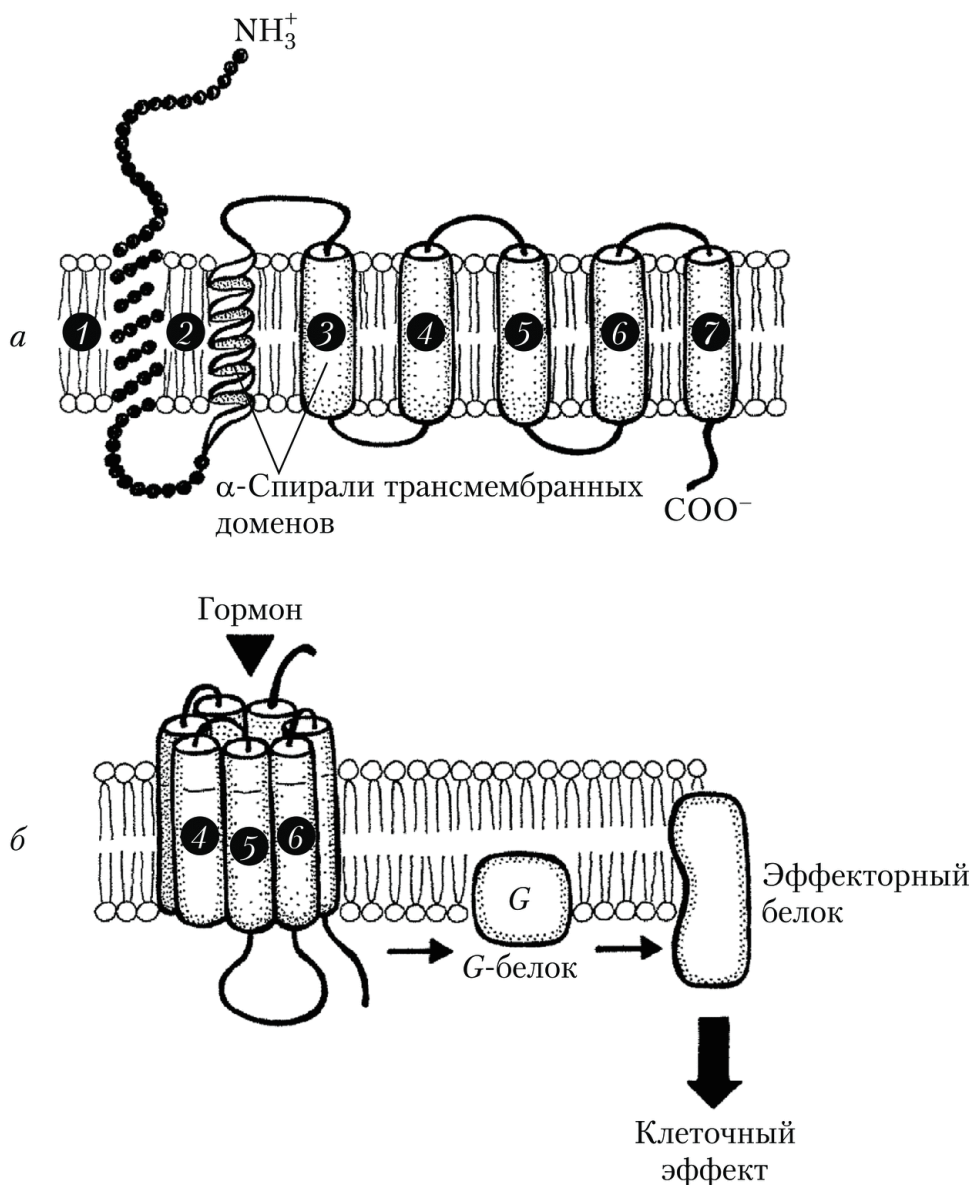


Рис. 1.12. Строение трансмембранных доменов рецепторов (1–7), сопряженных с *G*-белками (а), и последовательность событий при его гормональной активации (б)

После присоединения гормона к рецептору конформация рецепторного белка изменяется таким образом, что α -субъединица *G*-белка освобождает ГДФ (гуанозиндифосфат), присоединяет ГТФ (гуанозинтрифосфат) и отделяется от $\beta\gamma$ -субъединиц, вступая в контакт с эффекторным белком, изменяя его активность. $\beta\gamma$ -Субъединицы также могут оказывать собственные эффекты. α -Субъединица обеспечивает медленный гидролиз связанного ГТФ до ГДФ. Комплекс G_α -ГДФ не имеет сродства к эффекторным белкам и вновь воссоединяется с $\beta\gamma$ -субъединицами. α -Субъединицы *G*-белков различаются по сродству и типу воздействия на эффектор-

ные белки. Например, G_α -ГТФ G_s -белка стимулирует АЦ, в то время как G_α -ГТФ G_i -белка ее ингибирует. G_α -ГТФ G_q -белка активирует фермент фосфолипазу C (рис. 1.13).

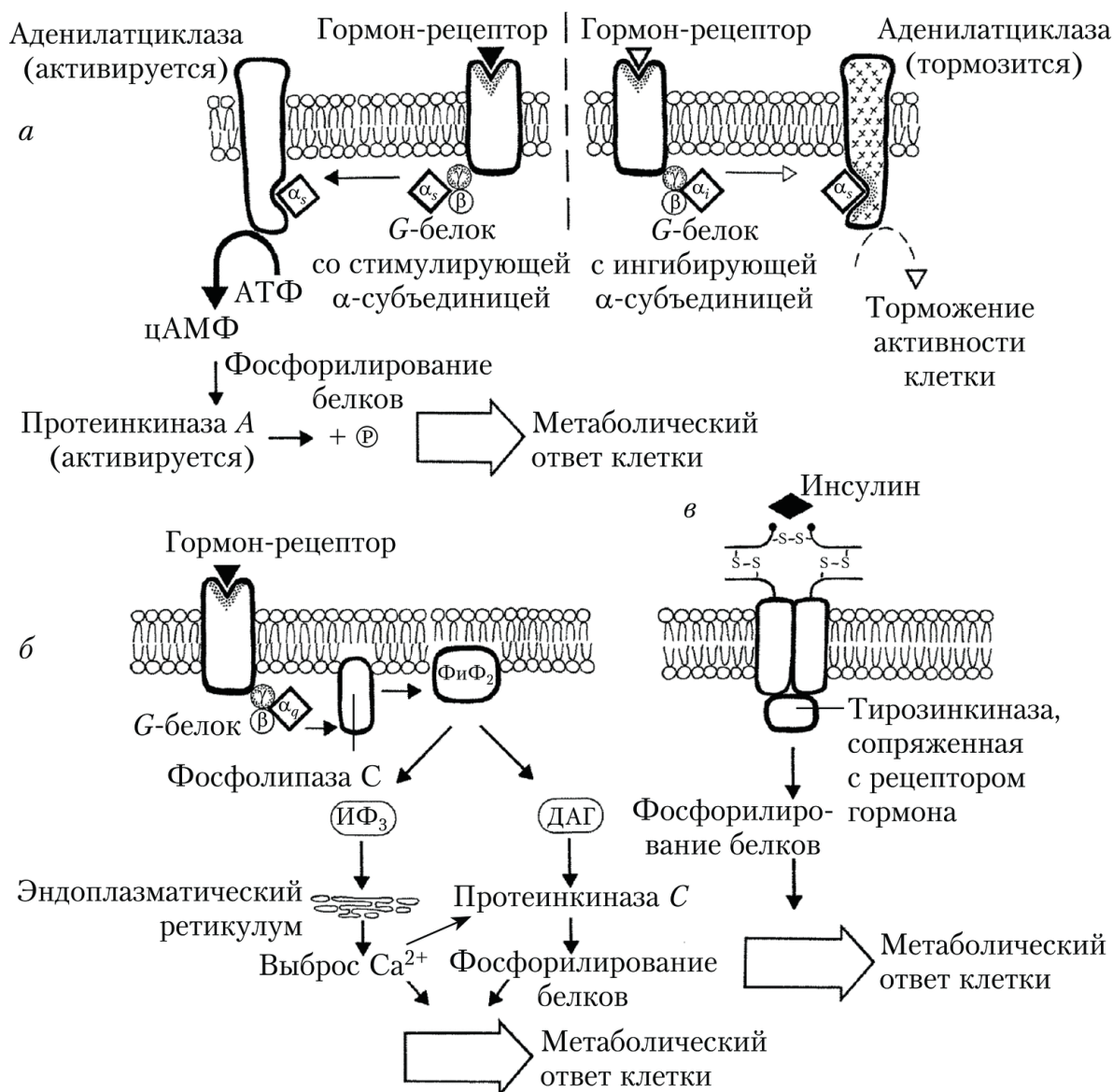


Рис. 1.13. Различные типы метаботропных рецепторов:

a — эффект опосредован через изменение активности АЦ; *б* — эффект опосредуется через активацию фосфоинозитидной системы; *в* — эффект опосредуется через активацию тирозинкиназы

G -белок-связанные рецепторы очень широко представлены в организме. К ним относятся рецепторы к белково-пептидным гормонам, простагландинам, лейкотриенам, НА, дофамину, опиоидам, гистамину и многим другим медиаторам и гормонам. Следует еще раз подчеркнуть, что эти белки отличаются друг от друга только строением α -субъединицы, а в конечном счете — воздействием на разные внутриклеточные регуляторные системы.

В тех случаях, когда G -белок содержит α_s -субъединицу, эта субъединица активирует АЦ (рис. 1.13, *a*). Повышение уровня цАМФ резко повышает уровень жизнедеятельности клетки, так как цАМФ активирует протеин-

киназу *A*, фосфорилирующую многие регуляторные белки. В частности, фосфорилирование белков Ca^{2+} -каналов способствует увеличению поступления Ca^{2+} в клетку. В качестве вторичного посредника систему АЦ — цАМФ используют следующие гормоны:

- АКТГ;
- ангиотензин II;
- кальцитонин;
- катехоламины (β -рецепторы);
- кортикотропин-рилизинг-гормон;
- ФСГ;
- глюкагон;
- хорионический гонадотропин человека;
- ЛГ;
- паратгормон;
- секретин;
- соматостатин;
- тиреотропный гормон;
- вазопрессин.

В случае некоторых других гормонов комплекс гормон — рецептор — G_q -белок активирует мембранный фермент фосфолипазу *C*, которая катализирует гидролиз фосфатидилинозитолдифосфата (ФИФ₂) на два важных метаболита, обладающих биологической активностью: инозитолтрифосфат (ИФ₃) и диацилглицерол (ДАГ) (рис. 1.13, б). ИФ₃ стимулирует выход ионов кальция из внутриклеточных депо через ИФ₃-рецепторы, а ДАГ активирует протеинкиназу *C*, которая фосфорилирует целый ряд белков, изменяя их активность. В целом, наблюдаются высвобождение гормонов, рост клеток, экспрессия генов и т.п. Регуляторный эффект дополняется еще и тем, что липидная часть ДАГ — арахидоновая кислота — является предшественником простагландинов, т.е. гистогормонов, обладающих многими регуляторными эффектами, как на местном тканевом, так и на системном уровнях.

В некоторых клетках *G*-белки могут прямо или опосредованно воздействовать на молекулы ионных каналов, регулируя ток Ca^{2+} через мембрану. Попадая в клетку, ионы кальция связываются с белком кальмодулином. Когда кальмодулин взаимодействует с четырьмя ионами кальция, его конформация меняется, что приводит к активации или ингибированию протеинкиназ, запуская мощный клеточный ответ на воздействие гормона. Например, миозинкиназа действует непосредственно на миозин гладких мышц, вызывая их сокращение.

Целое семейство рецепторов к гормонам содержит встроенные протеинкиназы, которые специфически стимулируют фосфорилирование остатков тирозина в белках-мишенях (рис. 1.13, в). К таким гормонам относятся инсулин, инсулиноподобный фактор роста (ИФР-I) и некоторые другие гормоны.

Еще раз необходимо отметить, что характер воздействия гормона на клетку определяется рецепторами этой клетки. Например, при сахарном диабете только около 30% больных испытывают нехватку инсулина,

а у остальных развивается резистентность рецепторов клеток-мишеней к этому гормону. При синдроме тестикулярной феминизации генотип у человека соответствует мужскому (XY), однако фенотипически развивается женщина. У больных происходит мутация двух генов, в которых заложена структура рецепторов к мужскому половому гормону — дигидротестостерону (ДГТ). Этим определяется невозможность для гормона, уровень которого нормален, оказать программирующий эффект, и пол эмбриона остается базовым, т.е. женским. В табл. 1.4 приведены основные типы рецепторов к гормонам и примеры гормонов, взаимодействующих с этими рецепторами.

Таблица 1.4

**Основные суперсемейства гормональных рецепторов
и взаимодействующие с ними гормоны**

Тип рецептора	Связываемый гормон
Ядерные	Стероидные гормоны: — глюкокортикоиды; — минералокортикоиды; — прогестины; — андрогены; — эстрогены; — гормональная форма витамина D ₃
	Тиреоидные гормоны: — тироксин; — трийодтиронин
Мембранные, сопряженные с G-белками	— Катехоламины; — простагландины; — мелатонин; — гипоталамические рилизинг-гормоны; — вазопрессин; — окситоцин; — АКТГ; — ЛГ; — ФСГ; — тиреотропный гормон; — хорионический гонадотропин; — меланоцитстимулирующий гормон; — гормоны желудочно-кишечного тракта; — релаксин; — кальцитонин; — паратгормон
Мембранные, сопряженные с тирозинкиназами	— Соматотропный гормон; — пролактин; — плацентарный лактоген
Мембранные, рецепторные тирозинкиназы и рецепторные гуанилатциклазы	— Инсулин; — инсулинподобные факторы роста I и II; — тканевые факторы роста; — предсердный натрийуретический фактор

1.7. Система транспорта гормонов

Многие гормоны присутствуют в крови исключительно в связанном состоянии. Эту связь обеспечивают белки, условно называемые **транспортными**. Длительное время доминировала точка зрения, согласно которой транспортные белки являются циркулирующими в крови фрагментами мембранных рецепторов к соответствующим гормонам, однако дальнейшие исследования показали, что группа транспортных белков больше и разнообразнее.

Транспортные белки соматотропного гормона, пролактина, лептина и эритропоэтина действительно представляют собой рецептороподобные структуры, отщепившиеся от мембранных рецепторов под влиянием специфических протеаз. Эти белки получили названия «пролактинсвязывающий белок» (ПрлСБ), «лептинсвязывающий белок» (лептинСБ) и т.д. Транспортные белки такого же типа существуют и для цитокинов, которые не обладают гормональными эффектами.

Для низкомолекулярных гормонов (тиреоидных и стероидных) особые группы транспортных белков синтезируются печенью. Эти белки относятся к глобулинам плазмы крови и называются соответственно: тироксинсвязывающий глобулин (ТСГ) и кортикостероидсвязывающий глобулин (КСГ).

Для стероидных гормонов гонад транспортную функцию выполняют белки противосвертывающей системы крови, также синтезируемые в печени: секс-стероидсвязывающий белок (ССБ) и андрогенсвязывающий белок (АСБ).

Особую группу составляют транспортные белки инсулиноподобного фактора роста (ИФР-СБ). В отличие от других эти белки могут синтезироваться как центрально (печенью), так и местно (тканями-мишенями). В эндокринной системе организма транспортные белки выполняют многочисленные **функции**, важнейшими из которых являются:

- «сглаживание» резких колебаний концентрации гормона в крови;
- увеличение длительности гормональных эффектов;
- временное депонирование гормонов в крови;
- защита организмов матери и плода от гормональных «скачков» при беременности;
- регуляция эффективности взаимодействия с рецепторами и влияние на эффекты гормонов;
- приобретение новых сигнальных свойств комплексом гормон — транспортный белок;
- трансмембранный перенос гормонов;
- захват активных гормонов в почках и возвращение их в кровь;
- собственные гормоноподобные эффекты транспортных белков.

Рассмотрим подробнее наиболее необычные из функций транспортных белков.

Тиреоидные и стероидные гормоны, будучи низкомолекулярными и липофильными, легко проходят через клеточную мембрану и взаимодействуют с ядерными рецепторами. Конечный биологический эффект этих гормонов — изменение уровня транскрипции генов. Однако помимо

этого «медленного» эффекта, существуют и «быстрые» эффекты этих гормонов, связанные не с ядерной (внутриклеточной), а с мембранной рецепцией. Оказалось, что на клеточной мембране существуют рецепторы для комплексов гормон — транспортный белок. Белок в этом комплексе позволяет низкомолекулярным гормонам фиксироваться на мембране и реализовывать эффекты, связанные с процессами фосфорилирования мишеней. Таким образом, достигается приобретение новых сигнальных свойств.

Местом финальных этапов метаболизма и экскреции половых гормонов (андрогенов и эстрогенов) являются почки. Однако неметаболизированные гормоны, оказавшись в почечном кровотоке, не подвергаются экскреции, а связываются с секс-стероидсвязывающим глобулином, синтезируемым непосредственно в почке (местно). Этот оригинальный механизм позволяет вернуть гормоны в общий кровоток и является, по сути, гормон-сберегающим.

1.8. Гипотеза функционального континуума регуляторных пептидов

Многолетние исследования многообразных взаимосвязей между регуляторными пептидами (РП) различных семейств позволили академику *Игорю Петровичу Ашмарину* сформулировать **гипотезу функционального континуума РП**. Согласно гипотезе, с одной стороны, каждый из пептидов обладает уникальными свойствами, уникальным комплексом физиологических эффектов в организме. С другой стороны, многие проявления биоактивности каждого из пептидов совпадают или близки к таковым ряда других пептидов. В результате каждый пептид выступает как созданный эволюцией «пакет программ» для включения или модуляции определенного комплекса функций. Набор таких комплексов настолько велик, что создается возможность относительно плавного, непрерывного перехода от одного к другому комплексу совместных функций. С определенными оговорками можно сравнить образующуюся систему с периодической системой элементов, где каждый элемент уникален и в то же время существует в определенной степени постепенный переход от одного комплекса свойств к другому. Представление о функциональном континууме пептидных регуляторов позволяет понять биологический смысл их необычайного многообразия. Указанное выше число уже открытых пептидных регуляторов — свыше 800, что, по-видимому, значительно меньше их действительной численности, если учесть, что каждый год приносит открытие не только ряда пептидов, относящихся к уже известным семействам, но и новых семейств пептидов.

Кроме обеспечения разнообразнейших комплексов биоактивностей пептидный континуум выполняет еще одну функцию — образование сложных регуляторных цепей и каскадов. Каждый из РП обладает способностью индуцировать выход в кровь, в цереброспинальную жидкость, в межклеточные среды организма других РП. Частным случаем этой системы взаимной индукции является описанное действие либеринов и статинов гипоталамуса на выход гормонов гипофиза. Каждый РП, выход которого

индуцирован другим пептидом, в свою очередь может индуцировать выход ряда следующих РП, так что возникает цепной, каскадный регуляторный процесс. Сейчас трудно судить о том, сколь длинной может быть такая цепь. Известно, однако, что многие РП, период полураспада которых измеряется минутами, способны вызывать многочасовые и даже многосуточные эффекты после введения в организм. Вероятно, основой этого и являются такие цепные процессы.

Биологический смысл существования длительных регуляторных процессов, складывающихся из кратковременных звеньев, очевиден. В отличие от систем, основанных на долгоживущих регуляторах, такая система является более гибкой в меняющейся ситуации, при поступлении новых сигналов и т.п.

Резюме

1. Эндокринная регуляция является наиболее специализированным системным видом гуморальной регуляции.

2. Непосредственными регуляторами являются гормоны, имеющие различную химическую природу, но лишь одну сигнальную функцию.

3. Рецепторы гормонов могут быть ионотропными или метаботропными. Метаботропные рецепторы реализуют свои эффекты с помощью G-белков и вторичных мессенджеров.

4. Гормональные рецепторы локализуются как на наружной клеточной мембране, так и в цитоплазме и ядре.

5. Для многих гормонов существуют транспортные белки и система экскреции.

Ключевые слова

Гуморальная регуляция, местная регуляция, системная регуляция, информон, гормон, гистогормон, программирующие, регуляторные и перmissive эффекты гормонов, гормон-секретирующие клетки, химическая природа гормонов, структурная организация молекул гормонов, транспорт гормонов, концентрация гормонов, ионотропные рецепторы, метаботропные рецепторы, G-белки, экскреция гормонов.

Humoral regulation, local regulation, systemic regulation, informone, hormone histohormone, programming, regulatory and permissive effects of hormones, hormone-secreting cells, the chemical nature of hormones, the structural organization of hormone molecules, transport of hormones, the concentration of hormones, ionotropic receptors, metabotropic receptors, G-proteins, excretion of hormones.

Контрольные вопросы и задания

1. Какие регуляторные системы функционируют в организме человека?
2. Перечислите известные виды гуморальной регуляции.
3. Какие особенности характерны для эндокринной регуляции?
4. Какие вещества называют информонами?
5. Какие критерии позволяют отнести вещество к гормону?
6. Назовите три основных типа системных эффектов, вызываемых гормонами.

7. Какие клетки способны синтезировать гормоны?
8. На какие группы по химической структуре могут быть разделены все гормоны?
9. Как синтезируются белково-пептидные гормоны?
10. Какие гормоны относятся к липофильным и в чем особенность их действия?
11. Какие гормоны относятся к липофобным и в чем особенность их действия?
12. Назовите гормоны, являющиеся производными аминокислот.
13. Назовите гормоны, являющиеся производными ненасыщенных жирных кислот.
14. Какие адресные участки существуют во всех молекулах гормонов?
15. В каком диапазоне концентраций гормоны присутствуют в крови?
16. Приведите примеры регуляции эндокринной функции с отрицательной обратной связью.
17. Приведите примеры регуляции эндокринной функции с положительной обратной связью.
18. Как гормоны удаляются из крови?
19. Где в клетке могут располагаться рецепторы к гормонам?
20. Как устроены ионотропные и метаботропные рецепторы?
21. Где располагается и как устроен G-белок?
22. Назовите основные типы метаботропных рецепторов.
23. Какую функцию в эндокринной системе выполняют транспортные белки?
24. Приведите примеры работы внутриклеточных и плазмменных транспортных белков для гормонов.
25. Как почки позволяют «экономить» половые гормоны?

Темы для докладов и рефератов

1. Эволюция видов межклеточных коммуникаций.
2. Сочетание местных и системных гормональных эффектов как способ расширения их сигнальных функций.
3. Механизмы реализации программирующего действия гормонов.
4. Гормоны эффекторных клеток: химическая природа, стимулы к выбросу, целесообразность эффектов.
5. Механизмы синтеза белково-пептидных гормонов.
6. Липофильные и липофобные гормоны: основные группы, локализация рецепторов, механизм действия.
7. Положительная и отрицательная обратная связь в системе регуляции гормональных функций.
8. Основные типы метаботропных рецепторов и особенности их функционирования.
9. Гормональные каскады на примере белково-пептидных гормонов.
10. Гистогормоны и механизмы местной регуляции.

Аналитические задачи

1. Одним из механизмов местной межклеточной коммуникации является юкстакринная регуляция. Приведите конкретные примеры такой регуляции и таких регуляторов в различных органах и тканях.
2. Нейрокринные механизмы регуляции считаются более «эволюционно молодыми» по сравнению с эндокринными механизмами. Аргументируйте эту точку зрения.
3. Нейроэндокринные механизмы занимают промежуточное положение между нейрокринными и эндокринными. Обоснуйте это положение на конкретных примерах. Сравните эти механизмы с работой синапсов ВНС.

4. Белково-пептидные гормоны синтезируются в виде крупных белков — прогормонов, которые затем расщепляются сначала до прогормонов, а потом — до настоящих гормонов. В чем преимущества такого синтеза? В каких клеточных органеллах идут его этапы?

5. Гормоны выводятся из крови с разной скоростью. От чего это зависит? Приведите примеры долгоживущих и короткоживущих гормонов.

6. Многие гормоны находятся в крови в связанном состоянии. Они связаны с особыми транспортными белками. Какие функции выполняют эти белки? Приведите примеры выполнения каждой функции.

Глава 2

ОСНОВНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ СТРУКТУРЫ И СЕКРЕТИРУЕМЫЕ ИМИ ГОРМОНЫ

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- строение и функции гипоталамо-гипофизарной системы;
- значение рилизинг-факторов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза, эффекторных гормонов периферических желез;

уметь

- разбираться в иерархической структуре эндокринной системы и каскадных эффектах пептидных гормонов;

владеть

- методикой анализа гормональных компонентов таких системных реакций, как стресс и острая кровопотеря.
-

2.1. Гипоталамо-гипофизарная система

Нервная и эндокринная системы организма работают согласованно, дополняя и поддерживая друг друга. Считается, что *химическая регуляция*, т.е. регуляция за счет сигнальных веществ, возникла раньше нервной. И действительно, даже наиболее просто устроенные одноклеточные организмы, например амёбы, при каком-либо неблагоприятном воздействии могут выделять в окружающую среду вещества, несущие информацию другим организмам этого вида о грозящей им опасности. Но когда у многоклеточных организмов сформировалась НС, то именно она стала первой реагировать на происходящие события, передавая электрические сигналы тем клеткам, которые выделяют гормоны.

Сейчас определено, что четко разграничить нервную и эндокринную регуляцию нельзя, так как было выяснено, что еще на ранних этапах эволюции возникли *нейросекреторные клетки*, объединяющие в себе свойства нейронов и эндокринных клеток. Внешне эти клетки представляют собой обыкновенные нейроны, способные генерировать нервные импульсы и, в то же время, синтезировать в цитоплазме гормоны, представляющие по своей химической природе пептиды или видоизмененные аминокислоты.

Большая часть нейросекреторных клеток находится в гипоталамусе. Через вставочные нейроны они связаны с сенсорными системами, получая информацию от интеро- и экстерорецепторов об изменениях во внешней среде, а также во внутренней среде организма. Под действием этой

информации нейросекреторные клетки усиленно вырабатывают гормоны и перемещают их по аксонам к нервным окончаниям со скоростью около 2800 мм/сут.

Гранулы, в которых содержатся гормоны, по аксонам попадают в так называемые **нейрогемальные области**, в которых регуляторные вещества из нервных окончаний попадают в кровеносные капилляры. Далее эти гормоны, как и любые другие, с током крови переносятся к органам-мишеням. У людей известны две важнейшие нейрогемальные области: *нейрогипофиз* (задняя доля гипофиза) и *срединное возвышение гипоталамуса*. Специальной ножкой гипофиз соединяется с гипоталамусом.

Масса гипофиза в среднем составляет 0,5 г, и состоит он из двух долей: передней (*аденогипофиза*) и задней (*нейрогипофиза*). Задняя доля гипофиза эмбриологически представляет собой вырост на основании гипоталамуса, и таким образом имеет нейрогенное происхождение. Передняя доля гипофиза развивается из выроста, образуемого крышей глотки, который растет в направлении к ГМ до слияния с воронкой гипоталамуса.

В заднем гипофизе образуют окончания аксоны нейронов, расположенных в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса. По этим путям в нейрогипофиз поступают упакованные в гранулы гормоны. Тут они проникают в кровеносные сосуды и с током крови поступают к органам-мишеням. Таким образом, через заднюю долю гипофиза, или нейрогипофиз, в кровь поступают гормоны, вырабатываемые в нейронах ядер гипоталамуса (рис. 2.1).

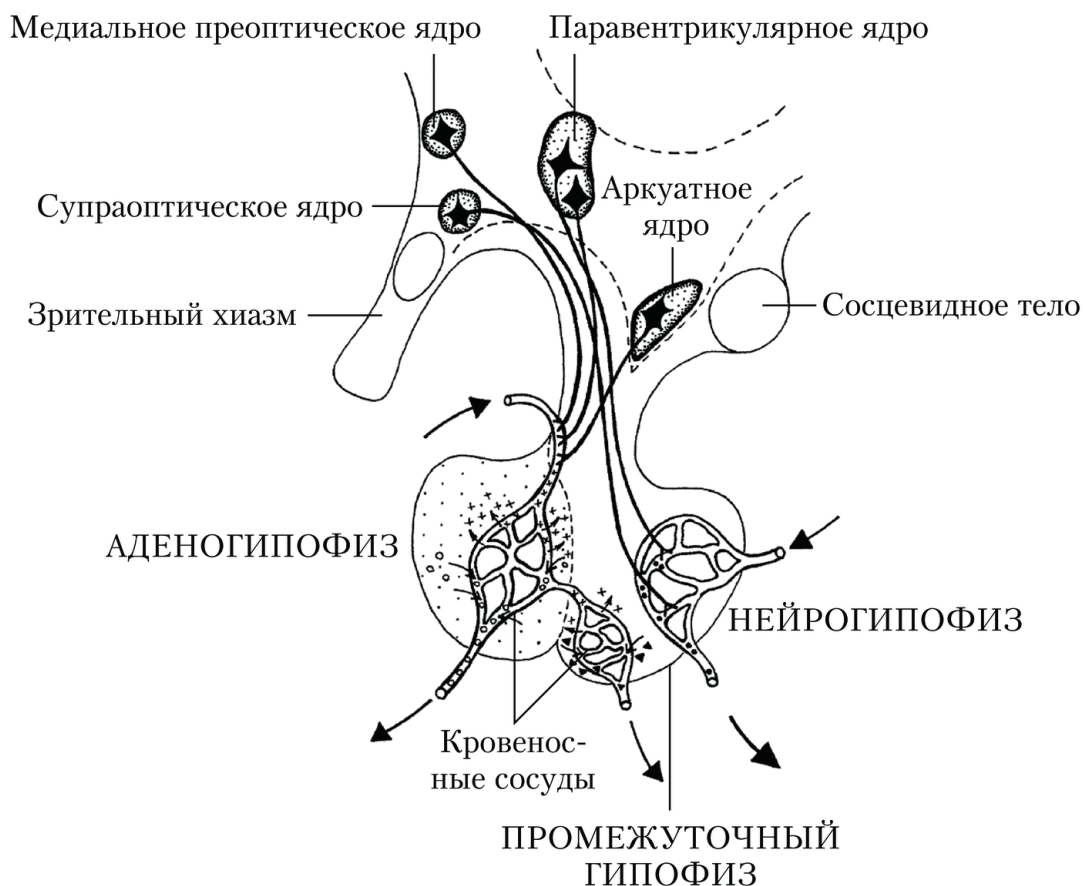


Рис. 2.1. Гипоталамо-гипофизарная система

Передняя доля гипофиза, называемая аденогипофизом, образована мелкими клетками, вырабатывающими и секретирующими в кровь несколько гормонов пептидной природы. Работа аденогипофиза управляется химическим путем, т.е. воздействием на его клетки особых веществ, которые вырабатываются в нейронах гипоталамуса, выделяющихся из аксонов в срединном возвышении и оттуда с током крови достигающих клеток переднего отдела гипофиза (см. рис. 2.1).

Четыре из этих химических регуляторов называются либерины, и они стимулируют выброс соответствующих гормонов клетками аденогипофиза. Три регулятора называются статинами. Они тормозят выброс соответствующих гормонов. Такая зависимость дает возможность объединить гипоталамус и гипофиз в единую **нейрохимическую гипоталамо-гипофизарную систему**. Гормоны гипофиза, либерины и статины гипоталамуса представляют собой короткие цепочки из аминокислот, т.е. короткие пептиды или олигопептиды. Только статин гормона пролактина имеет другую химическую природу. Он является катехоламином и одним из нейромедиаторов — дофамином. Рецепторы к гормонам гипоталамо-гипофизарной системы являются метаботропными и сопряжены с G-белками.

Между передним и задним гипофизом находится тонкий слой клеток, по происхождению родственных клеткам аденогипофиза. Это промежуточная доля гипофиза, но все чаще ее относят к аденогипофизу.

Гормоны нейрогипофиза. Из синаптических окончаний клеток гипоталамуса в нейрогипофиз поступают два гормона. Тут они попадают в кровь. Оба эти гормона — небольшие пептиды, состоящие из девяти аминокислот каждый.

Первый из них называется *антидиуретическим гормоном* (АДГ), или вазопрессином. Из задней доли гипофиза АДГ с током крови достигает почек и усиливает обратное всасывание воды из мочи в кровь, что уменьшает объем выделяемой мочи и препятствует потерям воды. Кроме того, АДГ действует на рецепторы гладких мышц артериальных сосудов, сокращая эти мышцы и сужая сосуды (рис. 2.2). В результате давление крови повышается. АДГ выбрасывается в кровь при потерях крови, поддерживая падающее давление. Еще один физиологический эффект АДГ: он воздействует на рецепторы мозга, стимулируя обучение и память, а также восстанавливая нормальную работу мозга после тяжелых травм.

Если секреция АДГ уменьшена в результате болезни или травмы, то наблюдается увеличение объема мочи до 20 л в сутки. Эта болезнь называется несахарным диабетом.

Второй гормон нейрогипофиза называется *окситоцином* (ОТ). Он образуется в нейронах паравентрикулярного ядра, по аксонам попадает в нейрогипофиз, где и поступает в кровь. Окситоцин воздействует на рецепторы гладких мышц, особенно мышц молочных желез и матки, усиливая их сокращение. Особенно важна роль окситоцина во время родов, когда сокращение мышц матки необходимо для выхода плода. При нехватке природного окситоцина для стимуляции родов роженице приходится вводить синтетический гормон. Во время кормления грудью ребенок раздражает рецепторы соска, и сигналы поступают по проводящим путям в централь-

ную нервную систему, а именно — в гипоталамус, усиливая выработку ОТ. Гормон с током крови достигает молочных желез, сокращая гладкомышечные клетки протоков желез, что приводит к выдавливанию молока. У мужчин он необходим для выброса спермы (эякуляции).

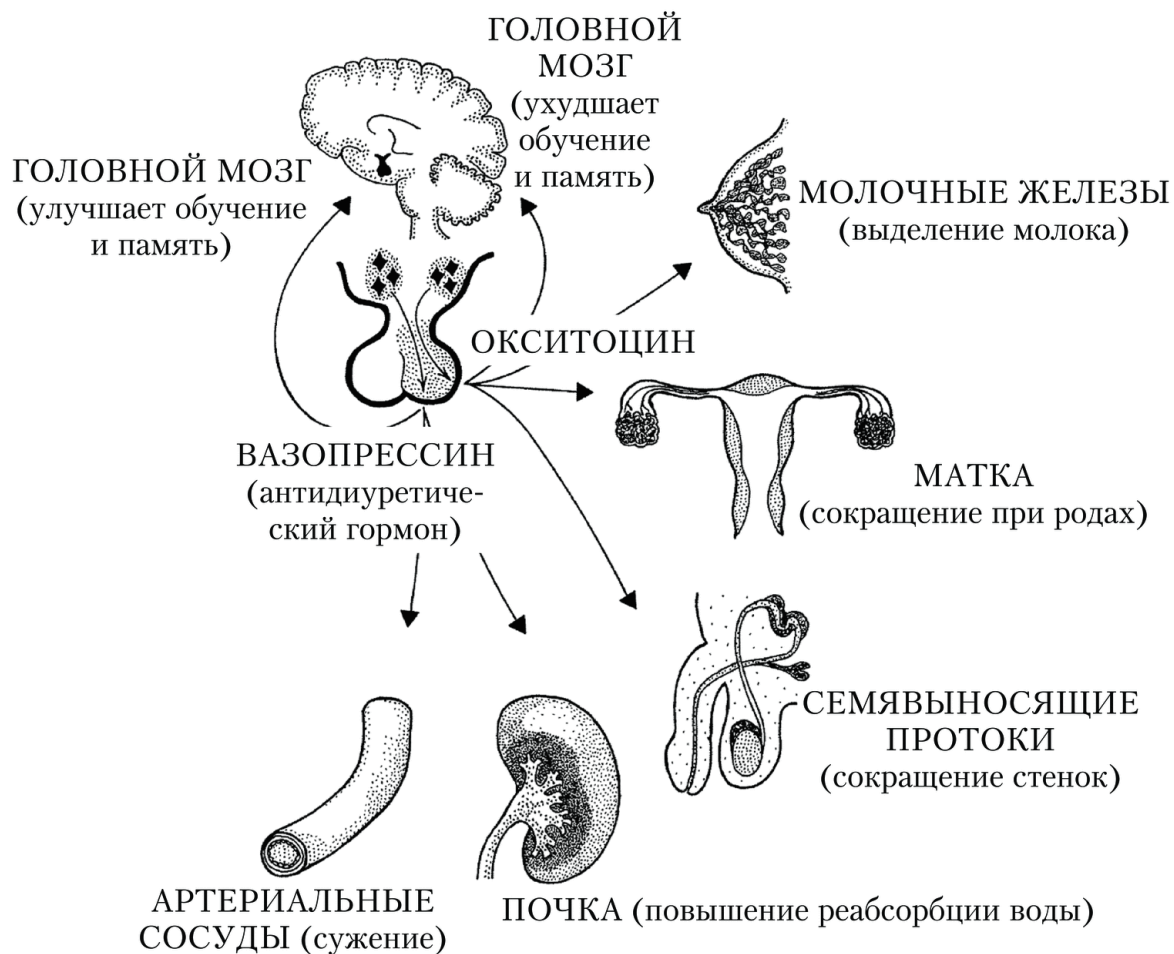


Рис. 2.2. Органы-мишени гормонов нейрогипофиза

В отношении воздействия на высшие функции мозга ОТ является антагонистом АДГ: он тормозит процессы обучения и памяти.

Гормоны аденогипофиза. Все гормоны аденогипофиза — короткие пептиды. Их синтез и поступление в кровь находятся под контролем гипоталамических либеринов и статинов.

Основная функция гормонов аденогипофиза — управление работой периферических желез внутренней секреции: щитовидной, половых, надпочечников. Обычно эти гормоны вырабатываются в неактивном виде, а затем от молекулы-предшественника отщепляются защитные группы, и они превращаются в активные гормоны.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — пептид из 39 аминокислот. Его синтез и поступление в кровь контролируется кортиколиберином гипоталамуса. Актон АКТГ — участок АКТГ_{4–10}, гаптон — участок АКТГ_{11–14}. Участок АКТГ_{25–39} не имеет биологической активности, но может не совпадать по последовательности аминокислот у различных видов млекопитающих. Участки АКТГ_{1–3}, АКТГ_{15–21}, АКТГ_{22–24}, по-видимому, выполняют защитные функции, предохраняя гормон от быстрого распада при транспорти-

ровке. АКТГ воздействует на кору надпочечников, усиливая выброс кортикостероидов и минералокортикоидов (см. параграф 2.4). Через несколько секунд после поступления в кровь АКТГ надпочечники выбрасывают кортизол (гидрокортизон) и кортикостерон. Эти гормоны призваны усилить обмен веществ в неблагоприятных стрессогенных условиях. Больше всего АКТГ поступает в кровь в утренние часы, т.е. к моменту пробуждения: так организм готовится к активной работе в дневное время. Уровень АКТГ повышается при любых неблагоприятных воздействиях: боли, тревоге, физической нагрузке, голоде. В последние годы доказано, что АКТГ и даже один его актон АКТГ₄₋₁₀ воздействует на рецепторы мозга и улучшает работу мозга, особенно в условиях повышенных нагрузок и стресса. АКТГ₄₋₁₀ обостряет селективное внимание, позволяющее из многих, одновременно действующих на животное или человека, факторов быстро выбрать самый важный, биологически значимый фактор, сконцентрировать на нем свое внимание и обеспечить быструю и правильную ответную реакцию, несмотря на отвлекающие помехи. Таким образом, в моменты напряжения и опасности воздействия АКТГ на кору надпочечников и мозг очень удачно дополняют друг друга.

Либерин АКТГ, называемый кортиколиберином, также способен стимулировать работу мозга, повышая эмоциональность, двигательную активность, тревожность, но при этом тормозя половое и пищевое поведение. Кортиколиберин ускоряет обучение, стимулируя когнитивные функции мозга, дополняя таким образом те эффекты, которые вызывает АКТГ. Если секреция АКТГ патологически возрастает, развивается болезнь, называемая синдромом Кушинга, часто сопровождаемая нарушениями психики, раздражительностью, расстройствами сна, депрессиями. У женщин синдром Кушинга встречается чаще, чем у мужчин.

Тиреотропный гормон (ТТГ) регулирует активность щитовидной железы, увеличивая число и размеры клеток, вырабатывающих гормоны и стимулируя их поступление в кровь. Синтез и выброс самого ТТГ регулируются пептидом, вырабатываемым в клетках гипоталамуса. Этот трехчленный пептид называется тиреолиберином. Тиреолиберин и сам является мощным усилителем эмоциональности, стимулирует дыхание, подавляет аппетит.

Гормоны аденогипофиза, регулирующие работу половых желез, называются *гонадотропинами*. К ним относятся ФСГ и ЛГ. Рецепторы к этим гормонам в основном наблюдаются в мужских и женских половых железах, т.е. в семенниках и яичниках. ФСГ ускоряет рост фолликулов в яичниках, а также рост семенных пузырьков в семенниках. ФСГ инициирует сперматогенез у мальчиков в период полового созревания. У женщин ЛГ обеспечивает овуляцию, т.е. выход яйцеклетки из фолликула, а также контролирует образование желтого тела и стимулирует секрецию прогестерона.

Синтез и выброс гонадотропинов регулируются либерином гипоталамуса — люлиберином, который и сам непосредственно активирует половое поведение, улучшает обучение, повышает эмоциональность.

Нехватка люлиберина, ФСГ и ЛГ обнаружена при нервной анорексии у девушек-подростков, которые хотят похудеть любой ценой: голодают,

вызывают у себя рвоту после еды, принимают слабительное. Сейчас ученые-психиатры относят анорексию к одной из многочисленных разновидностей шизофрении.

Снижение секреции ЛГ и ФСГ выявлено у девушек, подвергающих свой организм повышенным физическим нагрузкам, т.е. у спортсменок, начинающих балерин и т.п. К снижению уровня люлиберина и гонадотропинов приводит употребление марихуаны: у женщин может нарушиться менструальный цикл, а у мужчин понижается уровень половых гормонов. К внешне сходным эффектам приводит длительное воздействие стресса.

Гормон роста, или *соматотропный гормон* (СТГ), воздействует на рецепторы клеток костей, мышц, сухожилий, внутренних органов, усиливая рост этих образований, воздействуя на синтез белка. Синтез и выброс СТГ контролируют соматолиберин, усиливающий эти процессы, и соматостатин гипоталамуса. В тканях СТГ приводит к синтезу особых факторов роста, которые непосредственно усиливают пластический обмен в клетках. СТГ выбрасывается в кровь пульсирующим образом через 3—5 ч. Большая часть гормона роста выбрасывается вскоре после того, как человек засыпает. Естественно, что у детей и молодых людей СТГ вырабатывается больше, чем у стариков. Если СТГ не хватает, рост человека замедляется. Карликовым считается рост 130 см у мужчин и 120 см и ниже — у женщин. Задержки роста возникают не только из-за нехватки СТГ, но и из-за отсутствия рецепторов к этому гормону в тканях и, наконец, из-за нехватки факторов роста. Последний вариант карликовости наблюдается у африканских пигмеев.

Если клетки аденогипофиза вырабатывают повышенные количества СТГ, то у детей наблюдается ускоренный рост до тех пор, пока половые гормоны не приведут к окостенению хрящевых зон роста в костях. Если есть избыток СТГ у взрослого человека, рост которого уже прекратился, то разрастаются нос, губы, уши, пальцы рук и ног, язык и т.п. Эта болезнь называется акромегалией. Если она вызвана опухолью гипофиза, приходится прибегать к оперативному лечению.

Участок гормона роста обладает собственной физиологической активностью и называется *пролактином*. Пролактин стимулирует образование молока после рождения ребенка, но он необходим и для нормального течения беременности. Роль пролактинового статина выполняет один из медиаторов мозга — дофамин. Выброс пролактина возрастает при кормлении грудью, во время беременности, полового акта, а у мужчин еще и при физической нагрузке и стрессе.

Гормоны промежуточного гипофиза. В промежуточной (средней) доле гипофиза вырабатывается *меланоцитстимулирующий гормон* (МСГ). МСГ по своему составу сходен с АКТГ и его выделение также стимулируется кортиколиберином, а вот тормозится особым меланостатином. Меланостатин помимо тормозного действия на выброс МСГ действует прямо на мозг, являясь природным антидепрессантом.

Функция МСГ — стимуляция синтеза в клетках эпидермиса кожи темного пигмента меланина, защищающего ткани от ультрафиолета солнечного света. МСГ может также, действуя на мозг, улучшать обучение и память.

2.2. Щитовидная железа

Щитовидная железа состоит из двух долей, соединенных перемычкой, и расположена на передней поверхности трахеи. Величина железы составляет около 25 г, хотя у различных людей этот параметр достаточно изменчив. И даже у одного и того же человека масса щитовидной железы меняется в зависимости от физиологического состояния человека. Кровь в щитовидную железу поступает по крупным артериям. Функциональной единицей щитовидной железы является фолликул (рис. 2.3).

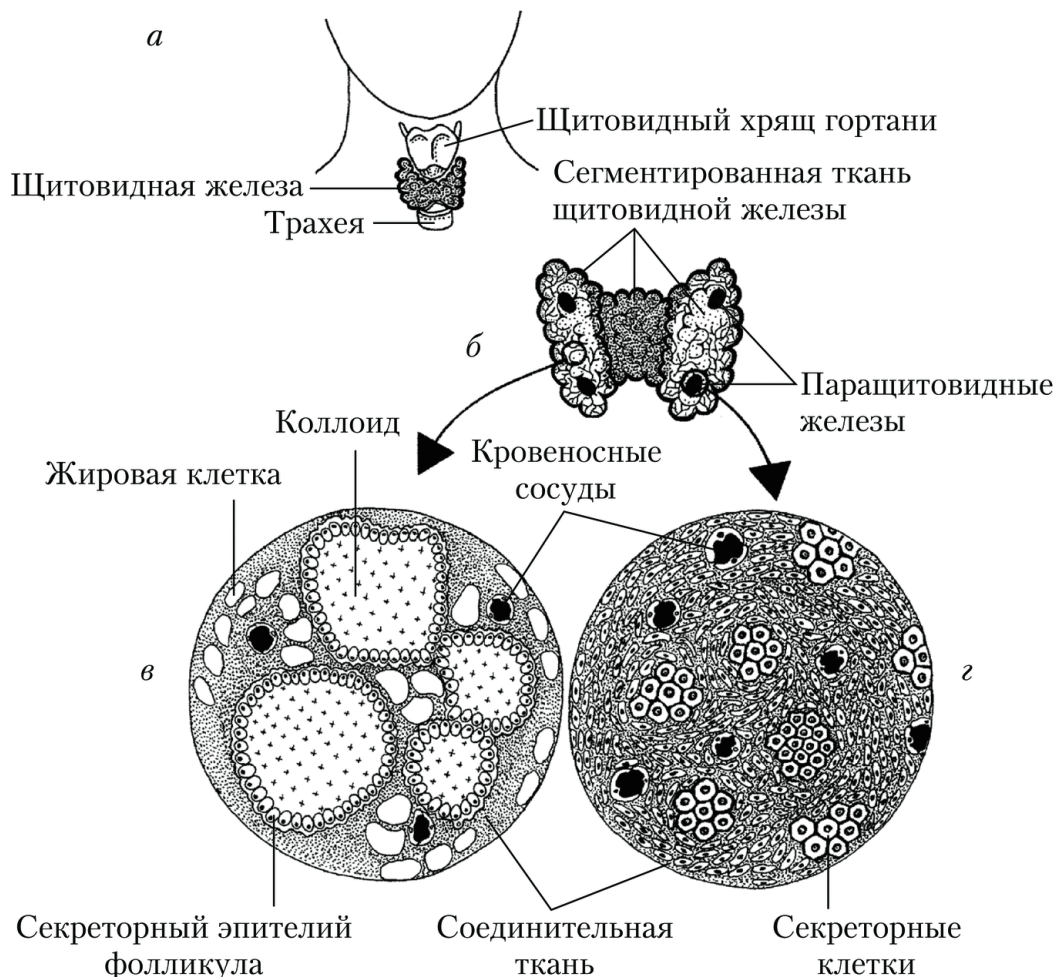


Рис. 2.3. Анатомическое расположение (а), макроскопическое (б) и микроскопическое строение щитовидной (в) и паращитовидных желез (г)

В пузырьках-фолликулах, которых в железе несколько тысяч, вырабатывается белок — тиреоглобулин, который и накапливается в фолликулах. Из множества аминокислотных остатков тирозина, которые входят в состав этого белка, синтезируются гормоны щитовидной железы: *тироксин* (T_4) и более активный — *трийодтиронин* (T_3). Фолликулы — уникальные образования: они могут поглощать йод и включать его в состав вырабатываемых гормонов. В сутки человек должен с водой или с пищей получать 0,1—0,5 г йода. С кровью ионы йода достигают щитовидной железы и активно накапливаются в фолликулах. Поэтому в тканях железы содержание йода очень высоко (рис. 2.4).

a

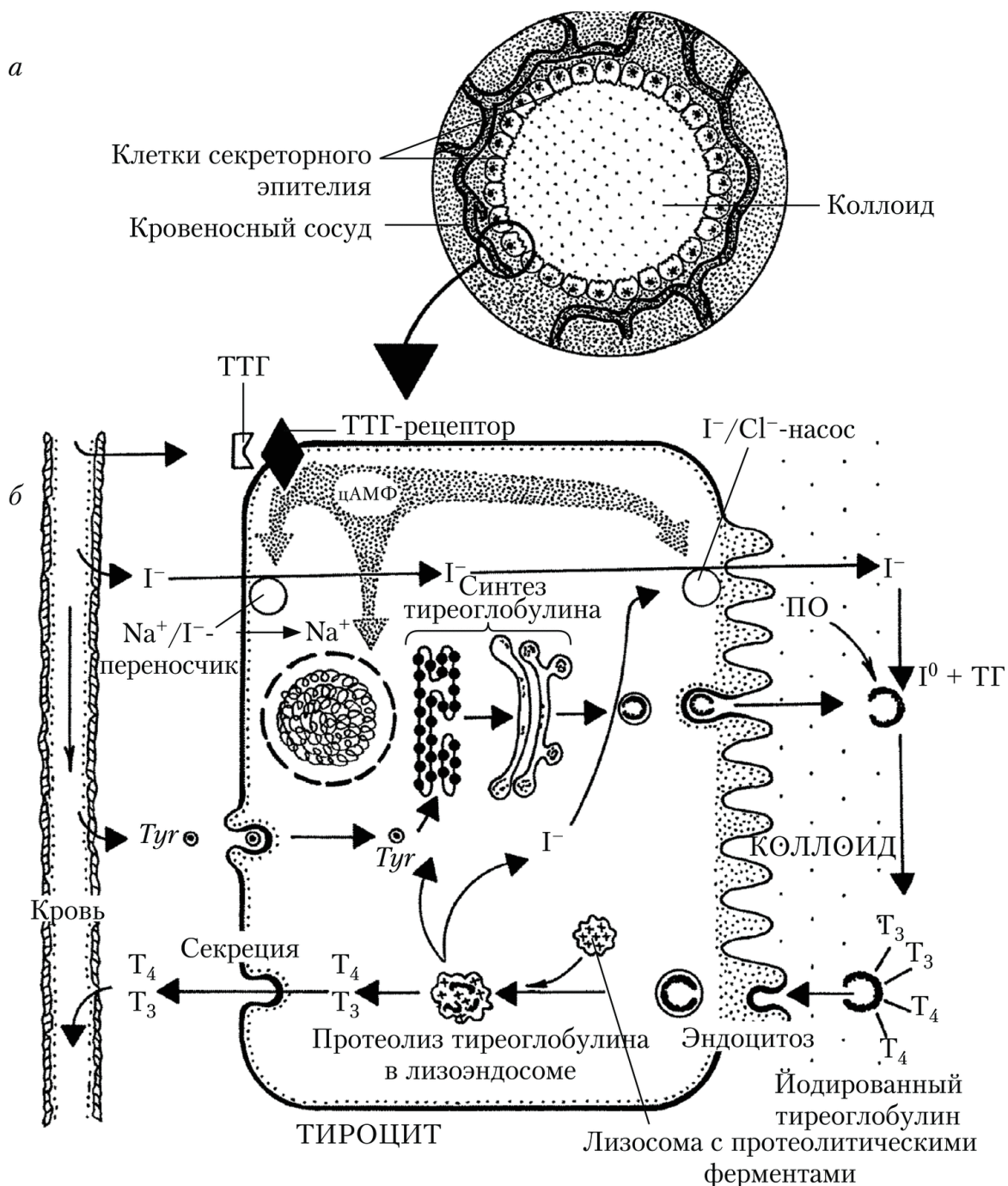


Рис. 2.4. Клеточное строение фолликула щитовидной железы (а) и механизм «йодной ловушки» в клетках фолликулярного эпителия (б):
Tyr — тирозин; ТТГ — тиреотропный гормон; ТГ — тиреоглобулин; ПО — пероксидаза

Тироксин содержит четыре атома йода, а трийодтиронин — три (рис. 2.5). Остатки тирозина йодируются еще в составе тиреоглобулина и соединяются между собой, образуя гормоны T_3 и T_4 , постепенно по мере надобности выделяющиеся в кровь. Если T_3 и T_4 в крови мало, то включается ось гипоталамус — гипофиз, и под влиянием тиреолиберина в кровь из аденогипофиза поступает тиреотропный гормон (ТТГ).

В крови существует депо гормонов щитовидной железы — это T_3 и T_4 , связанные с транспортными белками плазмы, от которых они отщепляются для того, чтобы воздействовать на органы-мишени.

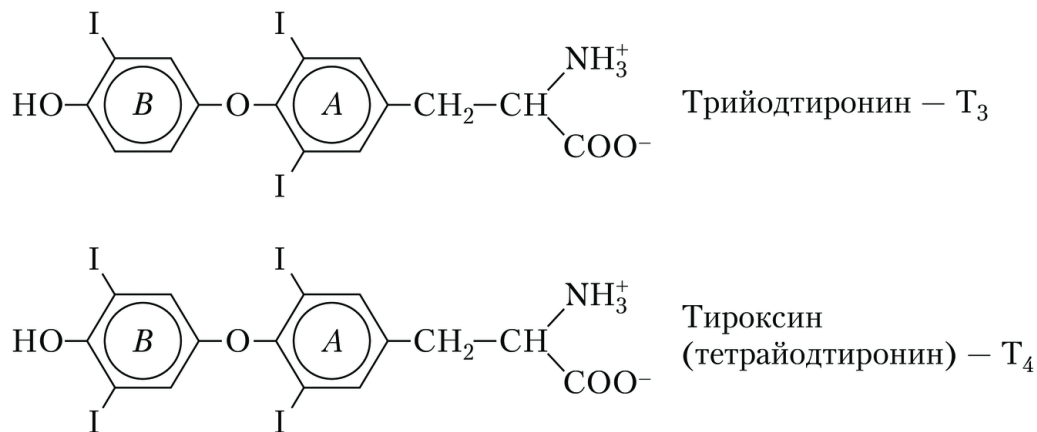


Рис. 2.5. Структура тиреоидных гормонов щитовидной железы (T_3 и T_4):

A и *B* — бензольные кольца

Тироксин и трийодтиронин воздействуют на генетический аппарат клетки, а поэтому они должны проникать в ядро. Кольцо *A*, диодированное у T_3 и T_4 , при этом выполняет роль гаптона, т.е. обеспечивает взаимодействие гормона с рецептором, а кольцо *B*, монодиодированное у T_3 , является актоном, т.е. отвечает за генерацию воздействия на гены клетки.

Эффекты тиреоидных гормонов можно разделить на два вида: усиление обмена веществ и регуляция развития и роста организма. Практически все клетки организма чувствительны к T_3 и T_4 . Влияя на клетки печени, сердца, почек, мышц, нейроны, они стимулируют обменные процессы, повышают потребление кислорода, делают клетки более чувствительными к НА, усиливают выработку АТФ, ускоряют распад жиров, углеводов, белков. Эти процессы сопровождаются усиленным выделением тепла. Воздействие T_3 и T_4 на организм развивается медленно, что связано со сложностью и многоступенчатостью процессов, на которые они воздействуют, например на синтез белков в клетке. Еще медленнее проявляется воздействие эффектов T_3 и T_4 на рост и развитие организма. Чаще всего эти воздействия ярко выражены при совместном влиянии тиреоидов и соматотропного гормона гипофиза. Без гормонов щитовидной железы организм не может нормально расти и развиваться, причем особенно страдает НС.

В классических опытах показано, что отсутствие гормонов щитовидной железы у головастика приводит к тому, что они вырастают до гигантских размеров, но в лягушку не превращаются. Добавление в воду йода или тиреоидных гормонов приводило к превращению головастика в лягушку (рис. 2.6, *a*).

В горных районах Мексики, как и вообще в горах, вода содержит мало йода. Поэтому в организме личинки земноводного животного саламандры (амбистомы) вырабатывается недостаточно гормонов щитовидной железы, и эти личинки (*аксолотли*) не могут превратиться во взрослое животное. Таким образом, этот вид представлен в природе только личинками, которые утратили способность к метаморфозу и превратились в облигатных пedomорфов (рис. 2.6, *b*).

При недостаточной выработке гормонов щитовидной железы возникает болезнь — гипотиреоз. В результате уровень обмена веществ снижается, замедляется реакция на внешние раздражители, развивается сонливость, ухудшается память, появляется постоянная физическая и умственная уста-

лость, падает температура тела, снижается сердечный ритм, нарушается работа мочеполовой системы, падает интерес к окружающему миру. Гипотиреоз у взрослых людей называется микседемой. Ликвидировать проявления такого гипотиреоза можно только введением тиреоидных гормонов.

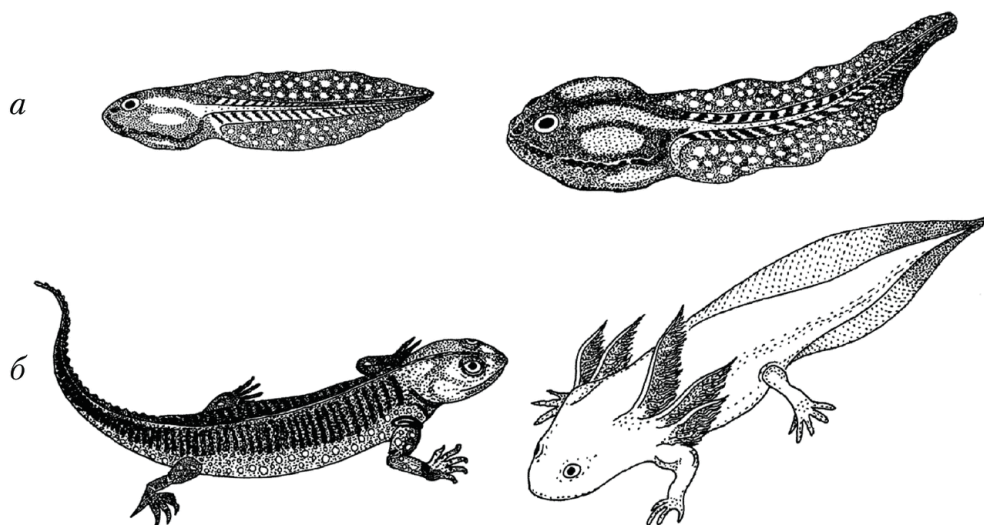


Рис. 2.6. Нормальный головастик (слева) и головастик, не прошедший метаморфоз в условиях недостатка йода или блокирования действия тиреоидных гормонов (справа) (а); взрослая саламандра *Ambystoma mexicanum* (слева) и аксолотль (справа) (б):

аксолотль — личинка саламандры, не прошедшая метаморфоз из-за отсутствия (связанного с йододефицитом) тиреоидных гормонов, но способная к размножению

Если же уровень T_3 и T_4 снижен в раннем детстве, развивается гораздо более тяжелая болезнь — кретинизм. Происходит замедление развития и роста, причем в наибольшей степени страдает мозг. Умственное развитие страдает настолько, что человек становится полным идиотом. Микседема и кретинизм раньше чаще всего встречались в тех местах, где в воде мало йода, например в горах. Хотя, например, в Москве в воде тоже йода не хватает, и в поваренную соль добавляют микроколичества йодида натрия.

Если же функции щитовидной железы с детства усилены, то на фоне гипертиреоза может развиваться один из вариантов гигантизма, а если это происходит у взрослого человека, то возникает болезнь Грейвса, или базедова болезнь. Возрастает общий обмен, учащаются сердцебиение и дыхательные движения, наблюдается возбуждение больных, у них очень часто выпучены глаза (экзофтальм). Иногда к гипертиреозу ведет разрастание тканей железы (зоб), но часто усиленный синтез и секреция T_3 и T_4 происходят в небольших разрастаниях — узелках. Нередко причина базедовой болезни — усиленный выброс ТТГ аденогипофиза или гипоталамического тиреолиберина. Базедова болезнь чаще возникает у женщин, чем у мужчин.

В состав щитовидных желез у всех позвоночных входят особые парафолликулярные клетки, вырабатывающие гормон — *кальцитонин*. Этот пептид постоянно высвобождается в кровь в небольших количествах. Однако повышение уровня кальция в крови приводит к очень быстрому выбросу кальцитонина. Функция этого гормона состоит в выведении излишков кальция

из плазмы крови путем его экскреции через почки, а также путем усиленного включения в костную ткань. Кальцитонин, возможно, выполняет функции гормона насыщения. Введение кальцитонина людям, обезьянам, крысам приводит к подавлению пищевого поведения и снижению массы тела.

2.3. Паращитовидные железы

Паращитовидные (паратиреоидные) железы были открыты достаточно поздно, так как они имеют небольшие размеры, примыкают к задней поверхности щитовидной железы и имеют с этой железой общее кровоснабжение и иннервацию. У большинства людей (у 90%) имеется четыре паращитовидные железы, но нормой считается и пять (у 5%), и три (у 5%). Секретируемый гормон паращитовидных желез представляет собой пептид из 84 аминокислотных остатков, который называется *паратиреоидным гормоном* (ПТГ), или *паратгормоном*. Этот гормон участвует в поддержании концентрации ионов Ca^{2+} в организме на постоянном оптимальном уровне. Ионы Ca^{2+} участвуют в регуляции многих важнейших функций организма, и его концентрации в крови и тканевой жидкости являются крайне важными константными показателями гомеостаза. Метаботропные рецепторы к паратгормону обнаруживаются в кишечнике, в почках и в костях. Стимулом к выбросу паратгормона является снижение в крови концентрации ионов Ca^{2+} . Для возвращения ее к исходному уровню ПТГ усиливает всасывание Ca^{2+} , почки уменьшают его выведение с мочой через механизм вторичного всасывания, а кости усиливают выброс Ca^{2+} в кровь, так как являются местом его запаса (депонирования) в организме.

При возникновении опухоли паращитовидной железы наблюдаются разрастание ее тканей и увеличение выброса в кровь ПТГ. Это заболевание называется гиперпаратиреозом и сопровождается рядом негативных проявлений в организме. Одним из них является усиленное «вымывание» из костей ионов Ca^{2+} , что приводит к снижению их прочности и утрате ими опорных функций. Другим негативным проявлением гиперпаратиреоза является образование в почках камней из малорастворимых солей Ca^{2+} . Кроме того, избыток ионов Ca^{2+} в крови влияет на нормальную работу нервной системы, что проявляется в конечном счете в виде депрессий, расстройств памяти и ослабления рефлекторных реакций. Гиперпаратиреоз лечится хирургическим удалением опухоли. При операциях на щитовидной железе иногда возникает риск повреждения или удаления паращитовидных желез. В этих случаях снижается выработка ПТГ и развивается гипопаратиреоз. При этом в крови снижается содержание ионов Ca^{2+} , что приводит к повышению нервной и мышечной возбудимости и возникновению судорог. Гипопаратиреоз лечится с помощью препаратов, увеличивающих содержание Ca^{2+} в крови.

2.4. Надпочечники

Надпочечники представляют собой небольшие парные железы, располагающиеся на верхних полюсах почек и имеющие массу от 5 до 7 г (рис. 2.7, а).

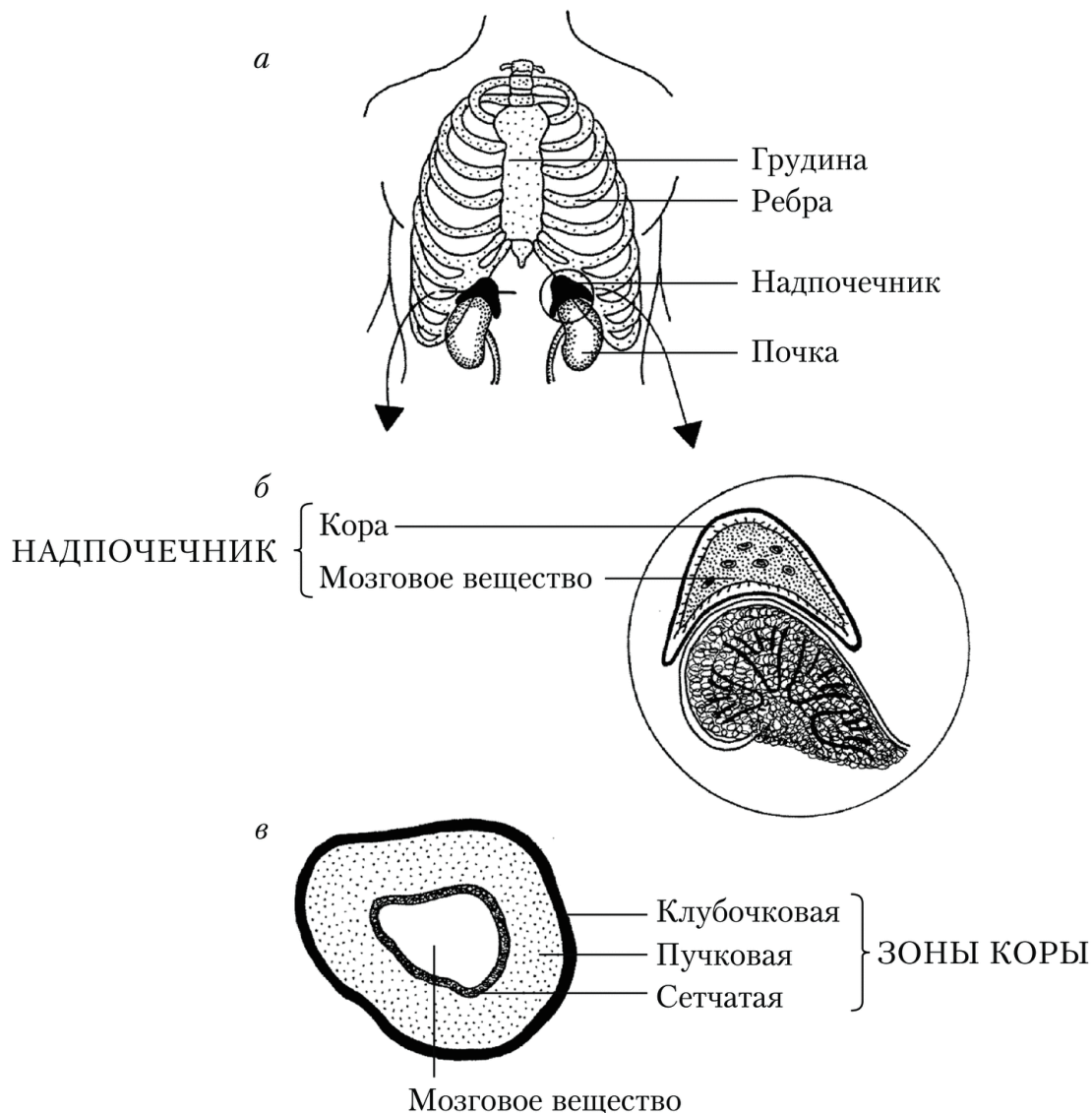


Рис. 2.7. Расположение надпочечников в организме человека (а), кора и мозговое вещество (б) и зоны коры надпочечников (в)

В составе каждого надпочечника выделяют два слоя, различающиеся по происхождению и набору вырабатываемых гормонов. Наружный слой называется корковым и имеет мезодермальное происхождение, а внутренний — мозговым, и представляет собой видоизмененный симпатический ганглий, т.е. имеет эктодермальное происхождение (рис. 2.7, б).

Корковый слой надпочечника подразделяется на три зоны: клубочковую, пучковую и сетчатую (рис. 2.7, в). В клубочковой зоне вырабатываются гормоны под общим названием минералокортикоиды, в пучковой — глюкокортикоиды, в сетчатой — глюкокортикоиды и неактивные половые гормоны. Все гормоны коркового слоя имеют стероидную природу и объединяются под общим термином «кортикостероиды».

Минералокортикоиды регулируют в организме обмен таких жизненно важных элементов, как натрий и калий. Важнейшим по значению минералокортикоидом является *альдостерон*, основной мишенью гормонального действия которого являются почки, а стимулом к его секреции — АКТГ аденогипофиза и почечный ренин. Рецепторы к альдостерону находятся

в цитоплазме эпителиальных клеток, выстилающих почечные каналы. Комплекс гормон — рецептор из цитоплазмы попадает в ядро клетки и вызывает синтез белков натриевых каналов и натрий-калиевого насоса, что увеличивает захват натрия из мочи и усиливает выведение калия с мочой. Задержка натрия в организме приводит к задержке воды и увеличению объема циркулирующей крови. Этот механизм позволяет нормализовать объем крови при кровопотере или жажде, вызванной большим дефицитом воды.

Среди **глюкокортикоидов** основным является **кортизол (гидрокортизон)**, участвующий в регуляции углеводного обмена. Этот гормон усиливает каскад биохимических реакций, приводящих к образованию глюкозы, и тормозит распад глюкозы в периферических тканях. Кортизол способен подавлять воспалительные реакции и угнетать иммунитет. Кроме того, он тормозит проникновение в клетки пищевых аминокислот, что может вызвать снижение мышечной массы и замедлить заживление ран. Кортизол сужает мелкие артериальные сосуды и усиливает сосудосуживающее действие НА (пермиссивный эффект). Секреция кортизола усиливается под действием АКТГ. Продолжительная секреция АКТГ, кроме того, может вызвать разрастание коры надпочечников, увеличивая количество клеток, синтезирующих и секретирующих кортизол.

Секреторные клетки сетчатой зоны коры надпочечников в течение всей жизни производят **мужские** и **женские половые гормоны: андрогены** и **эстрогены**. Так, например, в семенниках вырабатывается две трети андрогенов, а одна треть вырабатывается надпочечниками. Повреждения коры надпочечников, которые наблюдаются при туберкулезной инфекции и некоторых аутоиммунных заболеваниях, приводят к развитию болезни Аддисона. При этой тяжелой патологии наблюдаются повышенное выведение натрия и воды из организма и увеличение концентрации калия в крови. Следствием такого нарушения ионного баланса являются мышечная слабость и снижение массы тела, ухудшение рефлекторной деятельности и памяти, снижение умственных способностей и затруднение концентрации внимания. Внешним признаком болезни Аддисона является потемнение кожи. Оно возникает из-за усиленного синтеза меланина (кожного пигмента) под влиянием МСГ гипофиза. Этот гормон секретируется в кровь под влиянием кортиколиберина гипоталамуса. Стимулом к выбросу кортиколиберина является недостаток кортикостероидов в крови, связанный с повреждением коры надпочечников. Лечится болезнь Аддисона постоянным введением в кровь кортикостероидов.

Как уже отмечалось, встречается патология, связанная с гиперфункцией коры надпочечников, вызванной повышенной секрецией АКТГ или кортиколиберина. Это заболевание называется синдромом Кушинга, его симптоматика противоположна таковой при болезни Аддисона.

Еще одной патологией, вызванной дисфункцией коры надпочечников, является адреногенитальный синдром. Его причиной является врожденное нарушение синтеза ферментов, участвующих в синтезе кортизола. Недостаток кортизола оказывает стимулирующее действие на гипоталамо-гипофизарную регуляторную ось и приводит к усиленной продукции гипотала-

мусом кортиколиберина и последующему выбросу в кровь АКТГ. Но так как синтез кортизола невозможен, то единственным результатом этой реакции становится гиперпродукция других кортикостероидов, в частности андрогенов. Это приводит к развитию мужского фенотипа у девочек с нормальным женским генотипом. Если кора надпочечников начинает усиленно синтезировать андрогены в зрелом возрасте, это приводит к развитию оволоснения по мужскому типу, выпадению волос на голове, увеличению размеров клитора, уменьшению размеров молочных желез.

Клетки мозгового вещества надпочечников синтезируют два гормона, относящихся к группе **катехоламинов** (производных аминокислоты тирозина), — *адреналин* и *норадреналин*. Стимулом к выбросу этих гормонов в кровь является активация преганглионарных симпатических нейронов и выделение из их окончаний АХ. Такая особенность регуляции эндокринной железы связана с ее нейрогенным происхождением. Хромаффинные секреторные клетки мозгового слоя надпочечников вырабатывают в четыре раза больше адреналина, чем НА, в то время как в постганглионарных симпатических окончаниях пропорция обратная. Адренорецепторы имеются на всех клетках организма, но их эффекты в различных тканях проявляются по-разному. Выброс этих гормонов является важным компонентом реакции на стресс, которая развивается при испуге, боли разного генеза, травмах, продолжительной физической активности и т.д. Гормоны «мобилизуют» все ресурсы организма для предстоящего физического или умственного напряжения: усиливается работа сердца, повышается системное артериальное давление, учащается дыхание и расширяются бронхи, расщепляется гликоген печени и возрастает концентрация глюкозы в крови, стимулируется распад жиров. Помимо этого, адреналин и НА способны усиливать возбудимость структур ЦНС и адаптировать нервную систему в целом к состоянию стресса.

Органы и системы, непосредственно не участвующие в повышении физического или умственного напряжения, под влиянием адреналина или НА, наоборот, тормозят свою работу. Так, например, ведут себя органы желудочно-кишечного тракта. Многообразие гормональных эффектов катехоламинов объясняется наличием для них рецепторов α - и β -типов. В свою очередь, каждый из этих типов рецепторов делится на несколько подвидов: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 и т.п. Расширение кровеносных сосудов скелетной мускулатуры при стрессе связано с активацией β_2 -адренорецепторов, а угнетение моторики желудочно-кишечного тракта — с активацией α -адренорецепторов. Молекула НА отличается от молекулы адреналина на одну ОН-группу, но этого достаточно, чтобы адреналин имел более высокое сродство к β -адренорецепторам, а НА — к α -адренорецепторам. Адренорецепторы β -типа активируют *G*-белок, стимулирующий ферментативную активность АЦ, а α_2 -адренорецепторы через другой *G*-белок, наоборот, тормозят работу этого фермента, в то время как α_1 -адренорецепторы, используя еще один подтип *G*-белка, вызывают увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, которые сами по себе могут служить вторичными посредниками, регулируя активность ферментов и каналов.

Дисфункции мозгового вещества надпочечников встречаются нечасто, однако при развитии феохромоцитомы (опухоли в этой области) наблю-

даются приступообразные увеличения секреции адреналина, сопровождающиеся теми же симптомами, что и при гипервозбуждении симпатической нервной системы. При этом отмечается подъем артериального давления — не поддающаяся медикаментозному влиянию злокачественная гипертензия. В таком случае единственным способом лечения такого заболевания остается хирургический. Значительное поражение или адреналэктомия (удаление надпочечников) способны приводить к быстрой гибели организма.

Реакция на действие гормонов мозгового слоя надпочечников и эффекты возбуждения симпатической нервной системы во многом сходны. Таким образом, и нервная, и гормональная катехоламиновые системы, каждая своим путем, обеспечивают существование организма в неблагоприятных условиях.

2.5. Поджелудочная железа

Поджелудочная железа расположена в брюшной полости между желудком и тонким кишечником. Поджелудочная железа одновременно является железой внутренней и внешней секреции, т.е. она — смешанная. Внешняя секреция этой железы состоит в выработке ряда ферментов, необходимых для переваривания пищи. Гормоны же секретируются группами клеток, которые называются островками Лангерганса. Островков Лангерганса в железе — около 2 млн и в каждом островке есть α -, β - и δ -клетки. Больше всего здесь β -клеток, вырабатывающих гормон инсулин; α -клеток, выделяющих глюкагон, — меньше, и еще меньше — δ -клеток, в которых синтезируется соматостатин, такой же, как в нейронах гипоталамуса (рис. 2.8). Гормоны поджелудочной железы — короткие пептиды. Нормальная работа островков Лангерганса обеспечивается воздействием кортикостероидов и тиреоидных гормонов.

Инсулин образован двумя аминокислотными цепочками, соединяющимися в единую молекулу гормона дисульфидными мостиками. Роль инсулина в организме очень велика: он обеспечивает поступление глюкозы — основного энергетического субстрата для организма — из крови в клетки различных тканей. Это приводит к активации деятельности клеток, в частности к усилению синтеза белка. Кроме того, под действием инсулина из глюкозы образуется запасной сахар нашего тела — гликоген печени. Инсулин не только активирует ферменты, производящие гликоген, но и тормозит его расщепление. В результате деятельности этого гормона уровень глюкозы, попадающей в кровь из тонкого кишечника, где всасывается большинство компонентов переваренной пищи, падает. После чего уровень секреции инсулина снижается. Кроме того, этот гормон ускоряет усвоение и отложение жиров в организме. Инсулин настолько увеличивает содержание белков — переносчиков глюкозы через мембраны в клетки, что скорость поступления глюкозы в ткани возрастает в 20—40 раз. Секреция инсулина тормозится адреналином, глюкагоном, соматостатином.

Клетки типа α синтезируют *глюкагон* — физиологический антагонист инсулина, повышающий уровень глюкозы в крови. Глюкагон действует

на рецепторы клеток печени (гепатоцитов) и вызывает распад «запасного сахара» гликогена до глюкозы. Глюкагон ускоряет также распад жиров. Выброс глюкагона усиливается при снижении уровня сахара в крови, когда тканям не хватает глюкозы для обеспечения энергетических нужд.

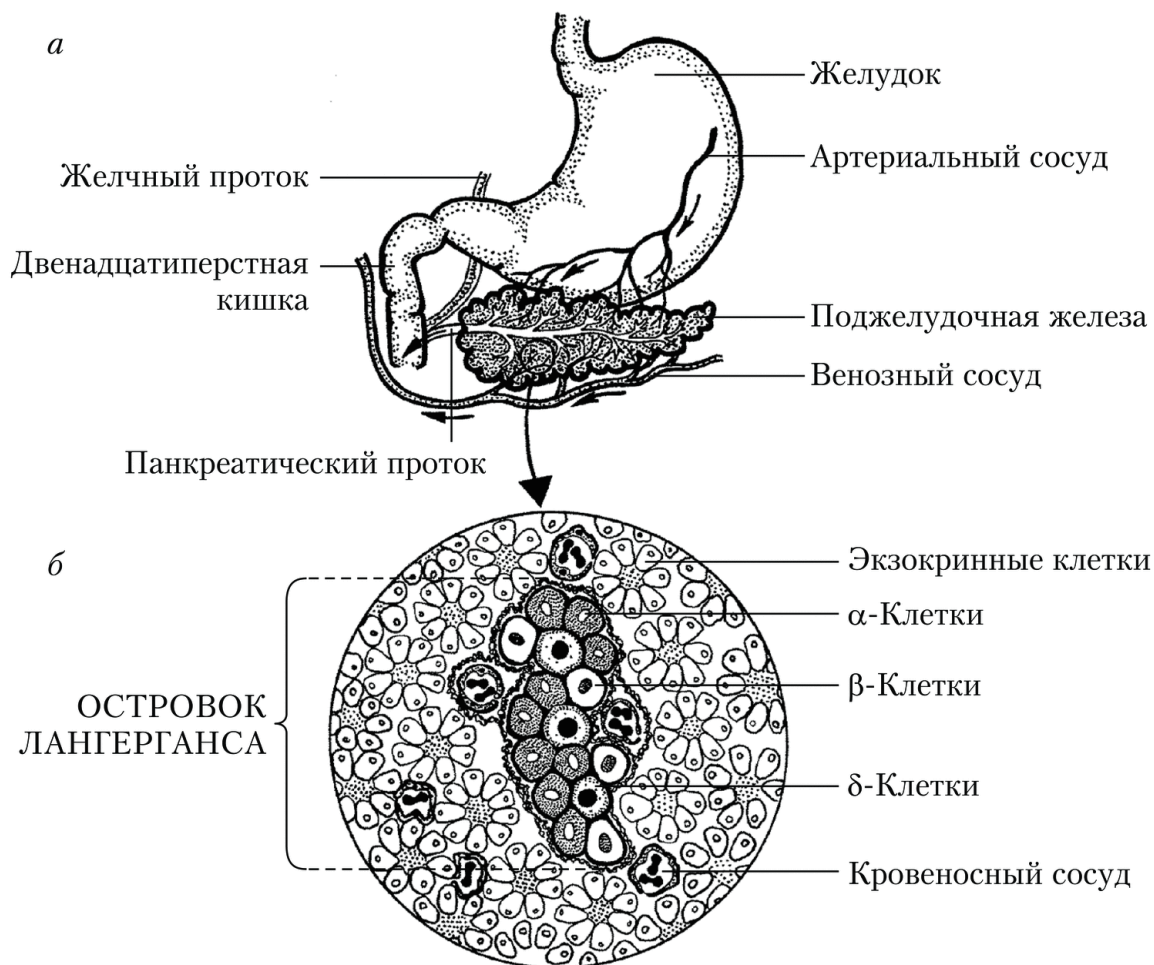


Рис. 2.8. Анатомическое расположение (а) и клеточное строение (б) поджелудочной железы

Соматостатин, вырабатываемый в δ -клетках, тормозит секрецию и в α -, и в β -клетках, т.е. подавляет секрецию и инсулина, и глюкагона.

При нехватке инсулина развивается сахарный диабет. Это заболевание, часто наследственное, характеризуется снижением активности β -клеток. Иногда инсулина вырабатывается вполне достаточно, но в тканях либо нет рецепторов к инсулину, либо чувствительность этих рецепторов снижена. В крови здорового человека содержание глюкозы должно составлять примерно 80 мг на 100 мл крови. Но это содержание довольно лабильно и увеличивается при поступлении в организм глюкозы с пищей. Если инсулина не хватает, то концентрация глюкозы в крови увеличивается и ее приходится выводить из организма с мочой. Таким образом, содержание сахара в моче возрастает, и моча становится сладкой. В то же время в организме катастрофически не хватает глюкозы и мозг не может нормально функционировать. Объем мочи возрастает до 3–4 л, а иногда и до 8 л, в то время как нормальный объем — 2,0–2,5 л/сут. Вместо сахаров клетки начинают

использовать жиры, что приводит к нарушениям обмена веществ, накоплению вредных веществ, например ацетона. Все это приводит к повреждениям нейронов и даже к коме и смерти больного. Лечение диабета затруднительно, особенно при нехватке нормальных рецепторов к инсулину. Но распространение диабета в Европе и Америке отмечается у 6% населения, и необходимо научиться эффективно лечить эту болезнь.

Если ткани поджелудочной железы выделяют слишком много инсулина, то глюкоза слишком быстро переходит в ткани и ее опять-таки не хватает в первую очередь клеткам мозга. Такое состояние приводит к развитию инсулинового шока.

2.6. Эпифиз

Эпифиз представляет собой маленькую железу (весом около 170 мг), расположенную внутри черепа. Эпифиз находится между верхними холмиками четверохолмия и формируется как вырост крыши III мозгового желудочка. Карман III мозгового желудочка заходит внутрь ножки эпифиза, посредством которой он связан с мозгом. Важной функциональной особенностью эпифиза является его светочувствительность, из-за которой он получил название «третий глаз». У некоторых филогенетически древних видов рептилий над эпифизом в черепе имеется теменное отверстие. Кожа, которая покрывает это отверстие, не содержит пигментов, что делает его еще более похожим на настоящий глаз. Очевидно, что клетки эпифиза у некоторых древних позвоночных служили в качестве фоторецепторов, однако не ясно, является ли эпифиз рудиментом ранее функционировавшего глаза или, наоборот, незавершенной попыткой создания нового, дополнительного глаза. Во всяком случае, на сегодняшний день не существует ни одного вида животных, у которых «теменной глаз» функционировал бы как орган зрения.

Основной функцией эпифиза у человека является гормональная регуляция циркадных (суточных) ритмов.

В эпифиз по нервным путям, начинающимся в сетчатках глаз, постоянно поступает информация о величине освещенности и, следовательно, о чередовании дня и ночи (рис. 2.9).

Ритм, задаваемый суточными колебаниями освещенности, отражается на секреции клетками эпифиза гормона *мелатонина*. Его секреция снижается на свету (днем) и увеличивается в темноте (ночью). Выявлено, что у слепых людей содержание мелатонина в крови постоянно увеличено. По своему химическому строению мелатонин представляет собой модификацию серотонина — медиатора ЦНС, который синтезируется из аминокислоты триптофана. Мелатонин действует на свои мембранные рецепторы, при активации которых через G-белок он вызывает торможение активности АЦ. Результатом такого действия являются изменения обмена темного пигмента меланина, присутствующего в клетках радужной оболочки глаз, пигментных клетках кожи и некоторых структурах мозга. Под влиянием мелатонина кожа светлеет, и возрастает чувствительность фоторецепторов

сетчатки глаз. Таким образом, мелатонин по действию на обмен пигмента меланина выступает в роли антагониста гипофизарного МСГ.

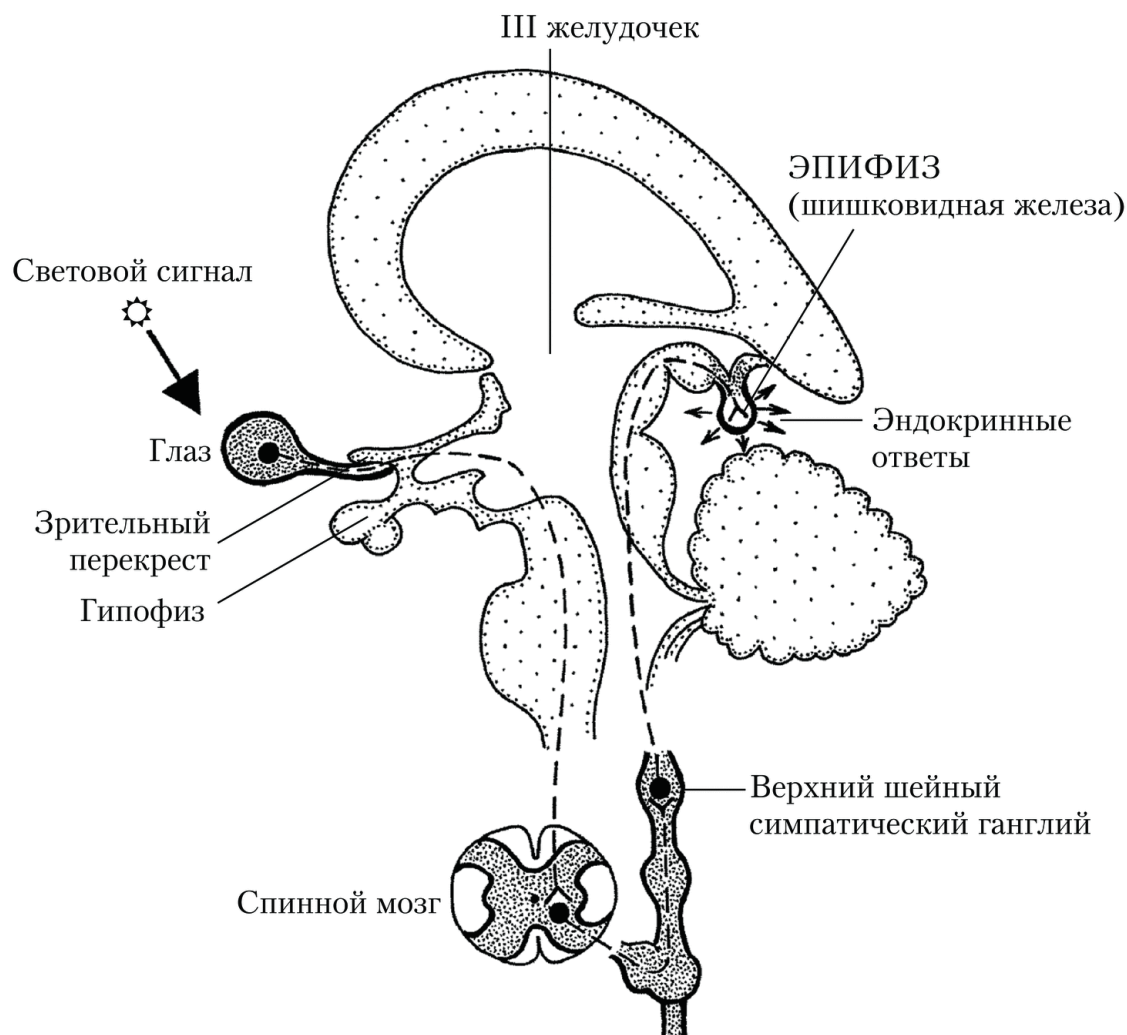


Рис. 2.9. Анатомическое расположение и нервные связи с органом зрения эпифиза (шишковидной железы)

Помимо описанных эффектов, мелатонин обладает способностью влиять на работу гипоталамо-гипофизарной системы и некоторых периферических эндокринных желез, подавляя секрецию гормонов (тиролиберина, люлиберина, тироксина, инсулина, кортикостероидов, половых гормонов), стимулирующих ростовые процессы в организме и интенсифицирующих обмен веществ. Наряду с нервными влияниями, осуществляемыми некоторыми ядрами гипоталамуса, мелатонин принимает участие в реализации суточных ритмов человека, и в том числе в ритмичной секреции определенных гормонов. Мелатонин обладает антигонадотропным действием. Поскольку его секреция снижается при половом созревании, это стимулирует замыкание системы гипоталамус — гипофиз — гонады.

Мелатонин способен влиять на функционирование ГМ. У людей, работающих в темное время суток, повышенная секреция мелатонина приводит к развитию депрессивных состояний. Высокая концентрация мелатонина в крови вызывает вялость, сонливость и даже глубокий длительный сон.

Из-за способности мелатонина тормозить рост и деление клеток его рассматривают как потенциальный противоопухолевый препарат.

Функциональные патологии эпифиза встречаются достаточно редко. Если возникает опухоль эпифиза, может случиться закупоривание канала, который соединяет III и IV желудочки мозга, что приводит к увеличению внутричерепного давления, ухудшению зрения, иногда — слуха. Единственным методом лечения, несмотря на определенные трудности, будет служить хирургическое удаление опухоли эпифиза.

2.7. Тимус

Тимус, или вилочковая железа, представляет собой небольшую непарную железу, расположенную в за грудиной области и состоящую из двух долек. Сразу после рождения младенца тимус начинает увеличиваться в размерах, достигая максимальной величины к началу полового созревания (пубертату). После наступления половой зрелости тимус начинает уменьшаться в размерах, превращаясь в совсем небольшой орган, сохраняющий, вместе с тем, способность к увеличению своей массы (рис. 2.10).

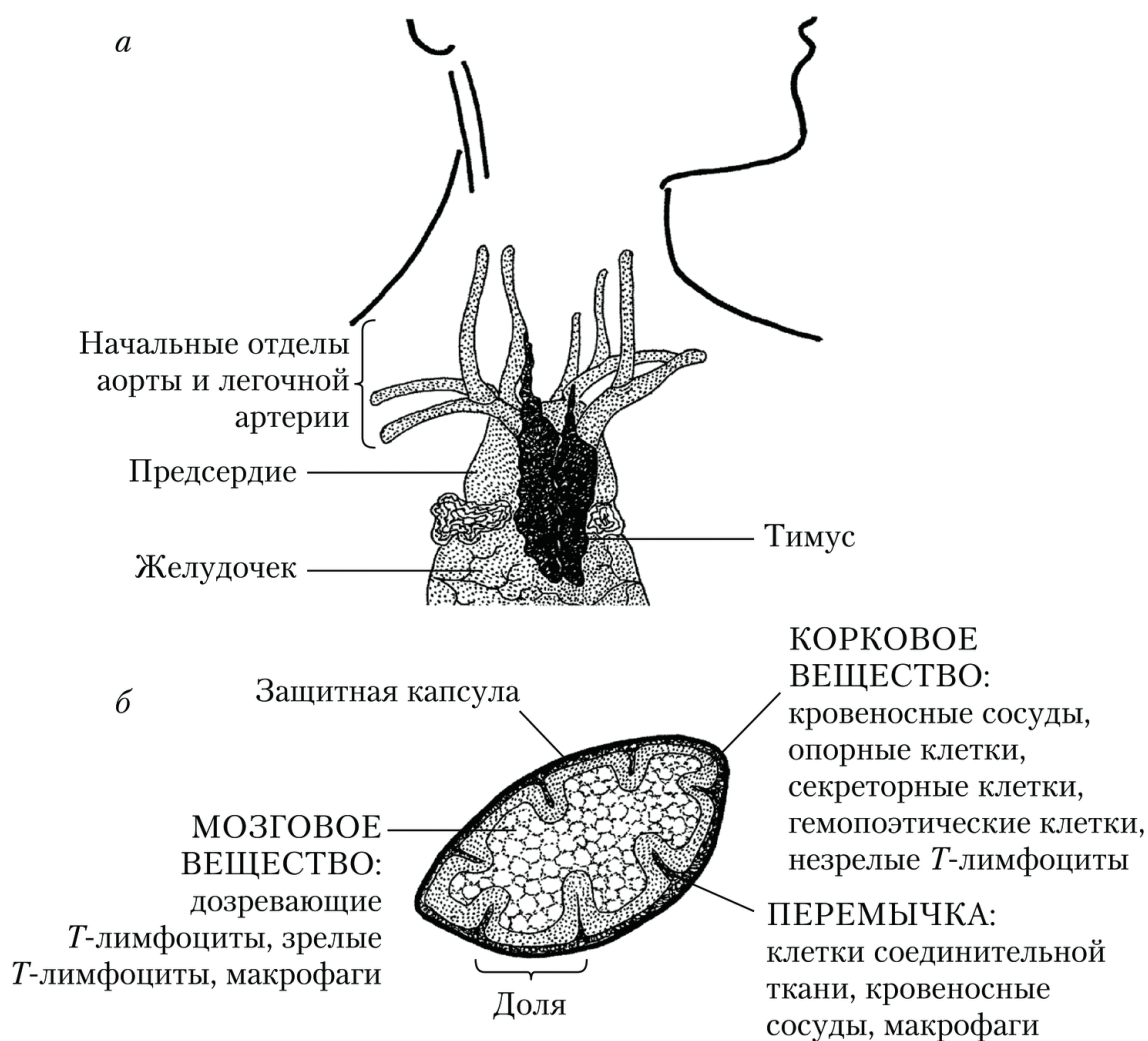


Рис. 2.10. Топография тимуса (а) и его гистологическое строение на поперечном срезе (б)

Тимус является важным компонентом иммунной системы. В нем проходят отбор и «созревание» лимфоциты, вырабатывающие антитела к чужеродным структурам (антигенам), включая возбудителей многих заболеваний, а также к собственным клеткам, прошедшим злокачественное перерождение. Такие лимфоциты получили название тимус-зависимых или *T*-лимфоцитов (подробнее их функции будут рассмотрены в гл. 5).

Являясь эндокринной железой, тимус вырабатывает и секретирует большую **группу гормональных факторов** пептидной природы, которые подразделяются на *тимозины* и *тимопоэтины*. Эти гормоны, действуя на разных уровнях, участвуют в формировании иммунного ответа и, кроме того, оказывают широкий спектр воздействий на нервную и эндокринную системы организма. Так, например, тимозины в экспериментах на обезьянах усиливали интенсивность зоосоциальных контактов, повышали дружелюбие между особями и снижали агрессивность. Тимопоэтины обладают способностью уменьшать возбудимость нервных центров ЦНС, вызывают сонливость, способствуют расслаблению скелетной мускулатуры.

Тималин — еще один гормон тимуса — вызывает увеличение концентрации кальция в тканях и повышает возбудимость нервной системы, улучшает обучение, усиливает мышечные сокращения.

Гиперпродукция гормонов тимуса, развивающаяся при разрастании его тканей, способна приводить к крайне негативным последствиям — развитию аутоиммунных заболеваний. Эти тяжелые патологии характеризуются избыточным усилением иммунитета, в результате чего начинается развитие иммунного ответа, направленное на уничтожение собственных белковых структур организма.

Классический пример такого заболевания — миастения (*myasthenia gravis*), когда вырабатываются антитела, инактивирующие холинорецепторы в нервно-мышечных синапсах, и в результате ослабляется нервно-мышечная передача. Пациент может погибнуть из-за прекращения сокращений диафрагмы и межреберных мышц грудной клетки, обеспечивающих дыхательные движения. Еще один пример аутоиммунного заболевания — системная красная волчанка, симптоматика которой включает разрушение соединительнотканых белков, особенно в стенках сосудов и сердце. В настоящее время разрабатываются фармакологические методы корректирования такого рода патологий, а ранее для лечения аутоиммунных заболеваний было рекомендовано удалять тимус хирургически.

2.8. Гормоноподобные регуляторные факторы, секретируемые различными тканями

Регуляторные вещества различной химической природы секретируются клетками практически всех тканей живого организма. Многие из этих веществ принято считать местными регуляторами, однако, как сейчас становится известно, все эти вещества в определенных физиологических ситуациях поступают в общий кровоток и становятся необходимой составной частью общей системы нейрохимической регуляции организма.

Простагландины — сигнальные молекулы, образующиеся из арахидоновой кислоты, которая относится к ненасыщенным жирным кислотам. Их название обусловлено тем, что простагландины изначально были выделены из семенной жидкости. В настоящее время описаны как минимум четыре группы простагландинов, обнаруживаемых практически во всех тканях организма. Продолжительность существования молекул простагландинов составляет всего несколько секунд. Они метаболизируются, проходя с кровотоком через печень и особенно через легкие. Поскольку простагландины не могут долго циркулировать с током крови, они и действуют в районе места секреции, и правильно называть их *паракринными факторами* или *гистогормонами*. Тем не менее, роль простагландинов в регуляции функций организма очень значима, поскольку ряд гормонов действуют на ткани именно через изменение (увеличение или снижение) синтеза простагландинов, выступающих, таким образом, в роли своеобразных паракринных посредников.

Простагландины, синтезируемые эндотелиальными клетками, выстилающими изнутри кровеносные сосуды, препятствуют тромбообразованию, улучшают коронарный кровоток и сократимость миокарда, поддерживают сердечный ритм.

Другая группа простагландинов, выделяющихся в кровь при повреждении клеток эндотелия и форменных элементов крови, наоборот, усиливает свертывание крови и тромбообразование, что предотвращает кровопотерю.

Помимо этого, простагландины участвуют в развитии воспалительных процессов и аллергических реакций. Эффекты широко используемого лекарственного препарата аспирина обусловлены его способностью блокировать работу фермента синтеза простагландинов — циклооксигеназы. Это приводит к подавлению воспаления и снижению температуры тела. Простагландины участвуют в регуляции работы половой системы, угнетают выработку желудочного сока, снижают проявления ответов организма на стрессирующие воздействия.

Регуляторные пептиды. Среди сигнальных молекул, участвующих в химической передаче информации, важное место принадлежит РП. Эти вещества представляют собой полимерные цепочки, содержащие от 2 до 70 аминокислотных остатков. Более крупные молекулы такого типа, обладающие сигнальной функцией, классифицируют как регуляторные белки. РП синтезируются практически во всех тканях организма, и практически все они способны оказывать регуляторное воздействие на работу структур ЦНС. К настоящему моменту открыты и описаны более 50 семейств регуляторных пептидных молекул, включающих каждое от 2 до 10 представителей. Многие РП являются гормонами, но, помимо эндокринных, они участвуют в значительно большем числе регуляторных реакций, что и позволяет выделить их в отдельную группу биологических регуляторов.

Одни РП являются медиаторами и соседствуют в синаптических окончаниях с «классическими» непептидными медиаторами, выбрасываясь в синаптическую щель или вместе с ними (как комедиаторы), или отдельно, модулируя синаптическую передачу.

Другие РП действуют на клетки, расположенные рядом с местом их секреции (оказывают паракринные влияния).

Третьи РП функционируют как «классические» гормоны, распространяясь на большие дистанции и принимая участие в регуляции функций многих систем организма. В качестве примеров таких пептидных гормонов могут служить либерины и некоторые статины гипоталамуса, АКТГ, окситоцин и вазопрессин, выделяющиеся из нейрогипофиза.

Особенно характерно для РП воздействие не на один определенный орган-мишень, а на многие системы организма одновременно. Поэтому строгие критерии, применяемые по отношению к гормонам или медиаторам, к РП не подходят. Очень часто пептидные регуляторы являются ко-медиаторами, регулируя выброс медиаторов из синаптических везикул. Везикулы, в которых содержатся РП, обычно крупнее, чем пузырьки для обычных медиаторов.

Большинство РП синтезируется в составе крупных белковых молекул-предшественников, а затем, в случае возникновения соответствующей ситуации, эти небольшие регуляторные участки «вырезаются» соответствующими пептидами: обычно сначала удаляется так называемый сигнальный пептид с *N*-конца молекулы-предшественника, а затем происходит нарезка активных пептидов по парам аминокислот: аргинин — аргинин, лизин — лизин, лизин — аргинин, аргинин — лизин.

В синаптические окончания РП транспортируются аксонным транспортом. Такой вариант получения из одного предшественника целого набора регуляторных факторов получил название *активирующего протеолиза*. Примером может служить образование из предшественника проопиомеланокортина (ПОМК) нескольких физиологически активных РП, необходимых организму, в частности, при стрессе. Среди этих пептидов АКТГ, β -липотропин, β -эндорфин, меланоцитостимулирующий гормон.

Рецепторы к РП — всегда мембранные, метаботропные, их эффекты чаще опосредованы через систему *G*-белков. Выброс РП из везикул носит кальций-зависимый характер.

Итак, все РП характеризуются наличием полимодальных эффектов, т.е. множественным, но специфическим для каждой ткани воздействием на организм. Биологическую целесообразность такой организации можно продемонстрировать на примере РП *тафцина*. Этот небольшой пептид постоянно образуется в кровяном русле и работает мощным стимулятором иммунитета. Одновременно он оказывает психостимулирующее действие, влияя на работу ряда структур ЦНС. В ситуациях, грозящих опасностью, увеличенный выброс тафцина в кровь стимулирует и работу мозга, и иммунитет, что позволяет лучше противостоять опасности и уменьшить последствия возможных травм.

Большую роль играют РП в формировании реакций организма на стрессогенные воздействия. Помимо уже рассмотренных эффектов РП гипоталамуса и гипофиза, защитное воздействие при стрессе оказывают эндогенные опиоиды. Целый ряд РП оказывает влияние на цикл «сон — бодрствование», как облегчая засыпание, так и поддерживая мозг в активном бодрствующем состоянии.

Изменения синтеза и секреции РП могут стать причиной серьезных дисфункций в работе мозга. Так, тиреолиберин является антидепрессантом,

но при значительном увеличении его концентрации он может вызвать маниакальные состояния. Мелатонин способен провоцировать развитие депрессии.

Далее приведены примеры нескольких групп регуляторных пептидов.

Опиоидные регуляторные пептиды получили свое название из-за того, что они обладают способностью связываться с теми же рецепторами, что и вводимый в организм извне морфин. Изначально в мозге были обнаружены природные лиганды к этим рецепторам. Ими оказались пептиды, относящиеся к нескольким довольно близким классам. В настоящее время идентифицируют четыре типа опиоидных рецепторов (табл. 2.1).

Таблица 2.1

Лиганды опиоидных рецепторов

Эффектор	Рецепторы			
	мю (μ)	дельта (δ)	каппа (κ)	ORL-1
Эндогенный лиганд	β -эндорфин, меторфамид, эндоморфин-I, эндорморфин-II	Мет-энкефалин, лей-энкефалин, β -эндорфин	Динорфин A(1–13), динорфин A(1–8), динорфин B	Ноцицептин, орфанин FQ
Агонист	Морфин, DAGO	DPDPE, SNC-80, DSTBULET	U50488H, бремазоцин, пентазоцин	
Антагонист	Налоксон, β -FNA	Налтриндол, налоксон	Налоксон, nor-BNI	Ноцицептин, (1–13) NH ₂

Все опиоидные рецепторы связаны с G-белками и реализуют свое действие посредством снижения активности АЦ и уменьшения концентрации цАМФ внутри клетки.

1. *μ -Рецепторы.* Основным эндогенным агонистом является β -эндорфин. Существует два подтипа: μ_1 и μ_2 . Их стимуляция приводит к активации кальций-зависимых K⁺-каналов, что уменьшает длительность ПД и приводит к снижению возбудимости нейрона. Рецепторы данного типа широко представлены и в мозгу — неокортексе, гиппокампе и базальных ядрах.

2. *δ -Рецепторы.* Основными эндогенными агонистами являются энкефалины. Традиционно подразделяются на два подтипа — δ_1 (обеспечивают анальгетические эффекты в ГМ) и δ_2 (ответственны за анальгетические эффекты на уровне спинного мозга).

3. *κ -Рецепторы.* Основными эндогенными агонистами являются динорфины. Результаты фармакологического тестирования позволили выделить ряд подтипов κ -рецепторов: κ_1 , κ_2 и κ_3 . Взаимодействие опиатов также приводит к анальгетическим эффектам, препятствуя высвобождению медиатора боли, например АТФ, за счет инактивации потенциалзависимых Ca²⁺-каналов пресинаптических терминалей таких нейронов.

4. *ORL-1-рецепторы* выделены позднее остальных. Их природным лигандом-антагонистом является ноцицептин, усиливающий болевые ощущения.

Помимо контроля болевой чувствительности опиоидная система вовлечена в реализацию дыхания, пищевого и полового поведения, реакции на стресс и т.п.

Приведем первичную последовательность некоторых опиоидных РП.

Мет-энкефалин: Тир-Гли-Гли-Фен-Мет.

Лей-энкефалин: Тир-Гли-Гли-Фен-Лей.

Динорфин А (1—17): Тир-Гли-Гли-Фен-Лей-Арг-Арг-Иле-Арг-Про-Лиз-Лей-Ли-Три-Асп-Асн-Глн.

β-Эндорфин: Тир-Гли-Гли-Фен-Мет-Тре-Сер-Глу-Лиз-Сер-Глн-Тре-Про-Лей-Вал-Тре-Лей-Фен-Лиз-Асп-Ала-Иле-Лиз-Асн-Ала-Тир-Лиз-Лиз-Гли-Глу.

Ноцицептин: Фен-Гли-Гли-Фен-Тре-Гли-Ала-Арг-Лиз-Сер-Ала-Арг-Лиз-Лей-Ала-Асн-Глн.

Неопиоидные регуляторные пептиды

Вещество (субстанция) Р (SP) — РП, включающий в свой состав 11 аминокислотных остатков, был первым пептидом с доказанной активностью медиатора. *SP*, в отличие от классических медиаторов, синтезируется не в синаптических окончаниях, а в перикарионе первичных сенсорных нейронов спинномозговых ганглиев, перемещается к пресинаптическому окончанию из сенсорных нейронов под влиянием деполяризации в присутствии ионов кальция, вызывая мощное возбуждение сенсорных нейронов второго порядка.

Это пептид обнаруживается в высоких концентрациях в гиппокампе, неокортексе, а также в афферентных С-волокнах периферических нервов, участвующих в передаче информации в болевых и температурных сигналах. Вещество *P* может обнаруживаться в одних окончаниях вместе как с классическими нейромедиаторами (серотонином, АХ, ГАМК, катехоламинами), так и с другими пептидами (вазоактивным интестинальным пептидом, опиоидными пептидами, соматостатином, нейротензином).

Нейропептид Y состоит из 36 аминокислотных остатков. Он выявляется иммуноцитохимическими методами в центральной и периферической нервной системе в значительных концентрациях. Особенно высокое содержание нейропептида *Y* обнаруживается в нервных центрах и в окончаниях идущих от них периферических нервов, контролирующих работу сердечно-сосудистой системы. При этом обнаруживается наличие и взаимодействие нейропептида *Y* с НА, что характерно для симпатических нервов гладких мышц кровеносных сосудов и других органов. Все известные рецепторы к нейропептиду *Y* — метаботропные (связанные с G_i - или G_q -белками), и их стимуляция вызывает угнетение продукции цАМФ или возрастание внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Нейропептид *Y* относится к наиболее распространенным нейропептидам в ЦНС. Он участвует в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, потребления пищи и пищеварения, в контроле циркадных ритмов, регулирует высвобождение половых гормонов. Кроме того, известно об участии нейропептида *Y* в механизмах обучения и памяти, формировании тревожных состояний, пищевом поведении.

Соматостатин представляет собой пептид из 14 аминокислот. Образуюсь в гипоталамусе, этот нейрогормон тормозит секрецию гормона роста (соматотропина) клетками гипофиза. Регуляторные функции соматостатин выполняет в вегетативных ганглиях и в клетках внутренних органов, а также в нейронах спинномозговых ганглиев, гипоталамусе, миндалинах

и коре большого мозга. Судя по косвенным данным, соматостатин играет роль в развитии некоторых нейродегенеративных заболеваний.

Нейротензин — состоящий из 13 аминокислот, эволюционно древний пептид, встречающийся даже у простейших. У позвоночных обнаружен в телах и окончаниях нейронов промежуточного мозга, базальных ядер, лимбической системы. Часто бывает ко-медиатором энкефалинов и эндорфинов, а также классических медиаторов (ГАМК, НА, Д). Рецепторы ассоциированы с G-белками. Нейротензин участвует в терморегуляции (вызывает гипотермию), пищевом поведении (уменьшает потребление пищи), опосредовании анальгетических эффектов, во взаимодействии с дофаминергическими нигростриатальной и мезолимбической системами ГМ. На периферии он расширяет кровеносные сосуды, вызывая падение артериального давления, повышает уровень сахара в крови (гипергликемия).

Пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта подразделяют на два семейства. К семейству гастрина относят гастрин и холецистокинин, а к семейству секретина — секретин, глюкагон, вазоинтестинальный пептид и гастрингибин. Все эти пептиды оказывают непосредственное воздействие на функционирование желудочно-кишечного тракта, но вместе с тем они участвуют в регуляции других систем организма, включаясь в общую систему нейрогормональной регуляции организма. Во всяком случае, присутствие всех этих гормонов зафиксировано в ЦНС.

Гастрин — секретируется клетками желудка и двенадцатиперстной кишки и попадает в кровоток. Основное физиологическое действие гастрина заключается в секреции соляной кислоты клетками стенки желудка и регуляции роста слизистой оболочки желудка.

Выброс гастрина стимулируется в основном пищей и в меньшей степени — свободными жирными кислотами, аминокислотами и пептидами. Гастрин выделяется также при раздражении блуждающих нервов. Он усиливает моторику желудочно-кишечного тракта и выработку ферментов поджелудочной железой, расслабляет пилорический сфинктер и усиливает тонус сфинктера пищевода.

Холецистокинин — пептид из восьми аминокислотных остатков (ХЦК-8); секретируется клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. ХЦК выявлен также в нейронах, иннервирующих дистальные отделы кишечника. В ЖКТ ХЦК высвобождается в ответ на поступление некоторых пищевых аминокислот, особенно триптофана и фенилаланина, а также липидов и свободных жирных кислот. ХЦК вызывает сокращение желчного пузыря и стимулирует высвобождение ферментов поджелудочной железы. Содержание ХЦК-8 и его фрагмента ХЦК-4 очень велико в коре ГМ, где они выполняют роль ингибиторов пищевого поведения. Кроме того, ХЦК-4 является одним из «внутренних» факторов, вызывающих состояние тревожности, страха и паники.

Секретин — высвобождается в стенках тонкого кишечника при поступлении в него «кислой» пищи из желудка и стимулирует вместе с ХЦК выделение бикарбонат-анионов поджелудочной железой.

Вазоинтестинальный пептид (ВИП) состоит из 28 аминокислотных остатков. ВИП обнаруживается во многих тканях, но особенно его много

в ЖКТ, где он образуется на всем протяжении от пищевода до прямой кишки.

Высвобождение ВИП модулируется другими нейронами, медиаторами которых являются опиоиды или соматостатин. Важной функцией ВИП в кишечнике является его участие в расслаблении кишечной стенки вслед за перистальтической волной, так как он выделяется только в фазу расслабления.

ВИП обнаружен в различных отделах нервной системы. Показано, что этот пептид стимулирует половое поведение, но слегка подавляет обучение и память.

Гастроингибирующий пептид (ГИП) состоит из 42 аминокислотных остатков и принадлежит к семейству секретина. В ЖКТ особенно большие его концентрации отмечаются в двенадцатиперстной и тощей кишке. Высвобождение ГИП стимулируют глюкоза, аминокислоты и свободные жирные кислоты: оно модулируется также другими гормонами. Важной функцией ГИП является усиление секреции инсулина при гипергликемии.

Как увеличение, так и уменьшение выброса РП может лежать в основе целого ряда патологических состояний, в том числе связанных с нарушениями функций мозга. Выше уже говорилось о том, что тиролиберин — эффективный антидепрессант, но в больших количествах он может привести к возникновению маниакальных состояний. Мелатонин, напротив, — фактор, способствующий возникновению депрессии.

Несомненно, что нарушение в обмене некоторых РП лежит в основе заболевания шизофренией. Так, у больных в крови заметно повышен уровень некоторых опиоидных пептидов, а пептиды других классов (холецистокинин, дез-тирозил-гамма-эндорфин) обладают явным антипсихотическим эффектом.

Имеются сведения о том, что избыток некоторых РП может провоцировать судорожные состояния, тогда как другие РП обладают противосудорожными эффектами.

Очень велика роль РП и рецепторов к ним в генезе таких распространенных в наше время патологических состояний, как алкоголизм и наркомания. Ведь вводимые наркоманами в организм морфин и его производные взаимодействуют именно с теми рецепторами, которые у здорового человека необходимы для нормальной работы системы эндогенных пептидных опиоидов. Поэтому для лечения наркоманов, в частности, применяются блокаторы опиатных рецепторов.

Резюме

1. Основные эндокринные железы объединены в иерархическую структуру, на вершине которой находится гипоталамо-гипофизарная система.

2. Нейроны нескольких ядер гипоталамуса по механизму нейросекреции выделяют в сосуд, идущий в передний гипофиз, группу гормонов — гипоталамические рилизинг-факторы. Эти факторы действуют на секреторные клетки гипофиза, и те выбрасывают в системный кровоток тропные гормоны, стимулирующие работу периферических эндокринных желез.

3. Периферические железы выделяют в кровь эффекторные гормоны, вызывающие конкретные физиологические эффекты. Эффекторные гормоны, а именно вазопрессин и окситоцин, вырабатывают нейроны гипоталамуса и выбрасывают в кровь из нервных окончаний в переднем гипофизе. Вазопрессин уменьшает выведение воды почками и сужает сосуды, а окситоцин стимулирует сокращение стенок матки.

4. Щитовидная железа вырабатывает два йодсодержащих гормона: тироксин и трийодтиронин, стимулирующих энергетический обмен, и гормон кальцитонин, регулирующий обмен Ca^{2+} . Паращитовидные железы вырабатывают паратгормон — антагонист кальцитонина.

5. Мозговой слой надпочечников вырабатывает гормоны стресса: адреналин и НА. Корковый слой надпочечников вырабатывает набор стероидных гормонов: глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые гормоны. Глюкокортикоиды стимулируют углеводный обмен, минералокортикоиды — обмен ионов Ca^{2+} , половые гормоны дополняют эндокринные эффекты половых желез.

6. Поджелудочная железа вырабатывает инсулин и глюкагон, поддерживающие постоянную концентрацию глюкозы в крови.

7. Тимус в детском возрасте участвует в формировании иммунной системы.

8. Эпифиз вырабатывает мелатонин, который тормозит половое созревание и снижает активность мозга.

Ключевые слова

Гипоталамус, гипофиз, нейрогипофиз, аденогипофиз, промежуточная доля гипофиза, статины, либерины, тропные гормоны, гормон роста, окситоцин, вазопрессин, меланоцитстимулирующий гормон, щитовидная железа, тиреоидные йодсодержащие гормоны, кальцитонин, паращитовидные железы, паратгормон, надпочечники, кортикостероиды, адреналин, поджелудочная железа, инсулин, глюкагон, диабет, эпифиз, мелатонин, тимус, Т-лимфоциты.

Hypothalamus, pituitary gland, neurohypophysis, adenohypophysis, the intermediate lobe of hypophysis, statins, releasing hormones, tropic hormones, growth hormone, oxytocin, vasopressin, melanotropin, thyroid, thyroid iodide-containing hormones, calcitonin, parathyroid gland, parathyroid, adrenal gland, corticosteroids, adrenaline, pancreas, insulin, glucagon, diabetes, pineal gland, melatonin, thymus, T-lymphocytes.

Контрольные вопросы и задания

1. Объясните, почему гипоталамо-гипофизарную систему называют «дирижером эндокринного оркестра».

2. Какие анатомические и функциональные связи имеются между гипоталамусом и гипофизом?

3. Дайте характеристику гормонов аденогипофиза.

4. Дайте характеристику нейрогипофиза.

5. Какой гормон вырабатывает промежуточная доля гипофиза?

6. Где вырабатываются, как транспортируются и на что действуют гипоталамические рилизинг-факторы?

7. Назовите и охарактеризуйте гормоны щитовидной железы.

8. Как организована «йодная ловушка» фолликулярного эпителия щитовидной железы?
9. Как проявляется повышенная и пониженная секреция йодсодержащих тиреоидных гормонов?
10. Дайте краткую характеристику кальцитонина.
11. Назовите и охарактеризуйте гормон паращитовидных желез.
12. Где располагаются и как устроены надпочечники?
13. Какое происхождение имеют секреторные клетки мозгового слоя надпочечников и какой гормон они синтезируют? Как регулируются синтез и секреция этого гормона?
14. Сколько слоев имеет корковый слой надпочечников, и какие гормоны секретирует каждый из слоев?
15. Какую химическую природу имеют гормоны коркового слоя надпочечников?
16. Почему поджелудочную железу относят к железам смешанного типа?
17. Где располагаются и как называются эндокринные секреторные клетки поджелудочной железы?
18. Как инсулин и глюкагон регулируют содержание глюкозы в крови?
19. Опишите патогенез сахарного диабета.
20. Где располагается тимус, и какие гормоны он производит?
21. Почему тимус называют «детской» железой?
22. Как тимус связан с аутоиммунными заболеваниями?
23. Где располагается эпифиз, и какой гормон он производит?
24. Назовите основные эффекты мелатонина.
25. Какие эффекты проявляются при перепроизводстве и недопроизводстве мелатонина в детском возрасте?

Темы для докладов и рефератов

1. Гипоталамус как центр управления эндокринной и вегетативной нервной системами.
2. Иерархическая пирамида в эндокринной системе.
3. Нейроэндокринные механизмы в структуре гипоталамо-гипофизарной системы.
4. Кооперативное взаимодействие гормонов щитовидной железы и гормона роста.
5. Природные источники йода, механизм его поступления в организм и включения в состав тиреоидных гормонов.
6. Последствия гипотиреоза и гипертиреоза в детском и взрослом возрасте.
7. Кальцитонин и паратгормон: баланс ионов Ca^{2+} в организме.
8. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система.
9. Кортизол и воспалительные реакции.
10. Адреналин и стресс.
11. Сахарный диабет первого и второго типа.
12. Природа аутоиммунных заболеваний.
13. Тимус и *T*-лимфоциты.
14. Эпифиз как «третий глаз».
15. Эпифиз как главный генератор биоритмов.
16. Мелатонин и биологический возраст.

Аналитические задачи

1. Во время стресса помимо адреналина в кровь выбрасывается АКТГ. Каким образом взаимодействуют эффекты этих гормонов? Какую задачу они совместно решают?

2. Вазопрессин и продукты его распада являются природными стимуляторами обучения и памяти. Как это связано с его основными гормональными эффектами? В чем биологический смысл такой многофункциональности гормона?

3. Гормон окситоцин ухудшает обучение и память. Как и когда реализуется это свойство гормона? В чем его биологическая целесообразность?

4. Диабетическая кома и инсулиновый шок имеют сходные проявления. Объясните этот эффект с точки зрения механизма действия инсулина. Какая первая помощь необходима при диабетической коме и инсулиновом шоке?

5. Вы съели на завтрак пищу с высоким содержанием углеводов. Опишите изменения концентрации глюкозы в крови и динамику выброса в кровь инсулина и глюкагона. Объясните природу происходящих процессов.

6. Гидрокортизон является активным началом многих лечебных кремов и мазей. Для каких целей они используются? Каков механизм их действия? Почему наиболее безопасной лекарственной формой являются именно кремы и мази?

7. Не все тропные гормоны имеют собственные гипоталамические факторы. Как регулируется их выброс?

Глава 3

РЕПРОДУКТИВНАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА КАК ПРИМЕР НЕЙРОЭНДОКРИННОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- генетические отличия мужчин от женщин;
- первичные и вторичные половые признаки;
- устройство и функционирование мужской и женской половых систем;
- принципы гормональной регуляции женского полового цикла;
- физиологические основы оплодотворения и имплантации;
- механизмы, обеспечивающие протекание беременности и родов;

уметь

- описывать строение мужских и женских половых желез;
- давать характеристику основным группам половых гормонов;
- анализировать фазы женского полового цикла и их гормональное сопровождение;
- описывать путь зародыша от момента оплодотворения яйцеклетки до момента родов;

владеть

- навыками анализа литературной информации о структуре и функциях половых желез, о половых гормонах и патологиях репродуктивной системы;
 - принципами организации нейроэндокринного сопровождения процессов беременности и родов.
-

3.1. Общие положения

Размножение — важнейшая задача всех живых организмов. Каждый конкретный организм (в том числе и человек) имеет ограниченное время существования. Вслед за рождением, детством и юностью приходят зрелость, затем старость и смерть.

Благодаря процессу размножения биологический вид (но не единичный организм) может существовать неограниченно долго. Единственным ограничением времени существования вида является способность адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды.

В организме человека процесс размножения обеспечивает *половая система*, радикально различающаяся у женщин и мужчин. Мужская половая система обеспечивает производство мужских половых клеток — сперматозоидов, а также мужских половых гормонов, отвечающих за формирование мужских признаков организма. Женская половая система отвечает за производство яйцеклеток, за формирование и развитие организма по женскому типу и, кроме того, за протекание беременности, роды и грудное вскармливание.

Половые железы относятся к железам смешанного типа, т.е. они одновременно являются и эндокринными, и экзокринными. Как экзокринные они выделяют во внешнюю среду половые продукты (яйцеклетки и сперматозоиды), а как эндокринные они выбрасывают в кровь *половые гормоны* (эстрогены, прогестины и андрогены). Все половые гормоны имеют общую химическую природу — они являются стероидами. Благодаря этому их молекулы липофильны и свободно проходят через клеточные мембраны, достигая ядер клеток, где и располагаются их рецепторы. Синтез и секрецию половых гормонов контролируют гонадотропные гормоны аденогипофиза — ФСГ и ЛГ. Выработка этих гормонов, в свою очередь, регулируется релизинг-фактором гипоталамуса — гонадолиберином (люлиберином). Половые гормоны способны оказывать на организм как программирующее, так и регулирующее, а также перmissive влияние.

3.2. Строение и функции мужских половых желез. Сперматогенез

Мужскими половыми железами являются *семенники* (называемые также яичками или тестикулами). Они представляют собой парные органы, которые закладываются и формируются в брюшной полости, в области малого таза, а затем, на поздних стадиях созревания плода опускаются в кожно-мышечный мешок — мошонку (рис. 3.1). Мошонка располагается за пределами полости тела и имеет температуру не выше 35°C. Именно такая температура нужна для развития сперматозоидов.

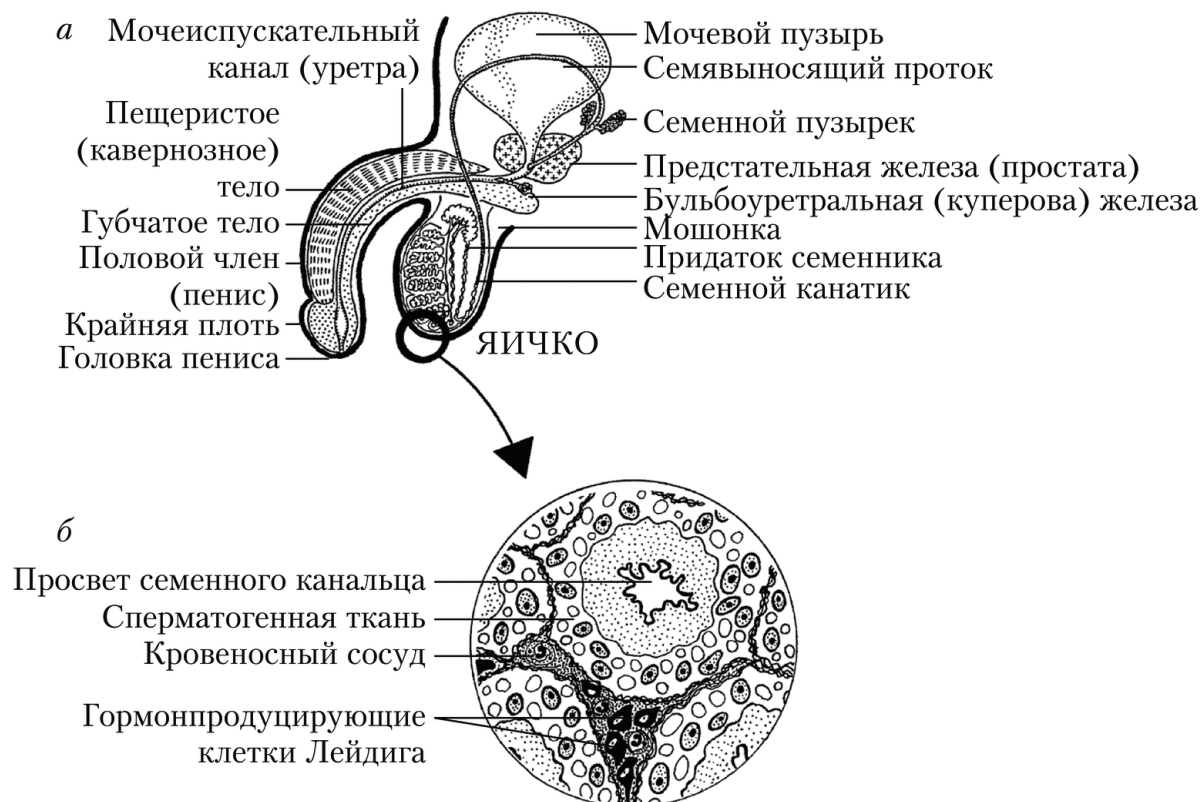


Рис. 3.1. Строение мочеполового аппарата мужчины (а) и поперечный срез семенного канальца (б)

Основной внутрисекреторной функцией семенников является выработка мужских половых гормонов — тестостерона и дигидротестостерона (ДГТ).

Яички имеют в длину около 5 см, а диаметр — около 3 см. Ткань яичек окружена соединительнотканной оболочкой, называемой белочной, и состоит в основном из извитых семенных канальцев, которые заполняют около 300 долек, на которые разделен семенник. Канальцы, переплетаясь, образуют сеть яичка, продолжающуюся в протоки, входящие в придаток яичка. Придаток яичка переходит в семявыносящий проток.

Семенные канальцы покрыты наружной соединительнотканной оболочкой и содержат гладкомышечные клетки, которые окружают внутреннюю эпителиальную выстилку из клеток Сертоли. Между клетками Сертоли располагаются зародышевые клетки, из которых после полового созревания происходит образование сперматозоидов, стимулированное ФСГ (рис. 3.2, а).

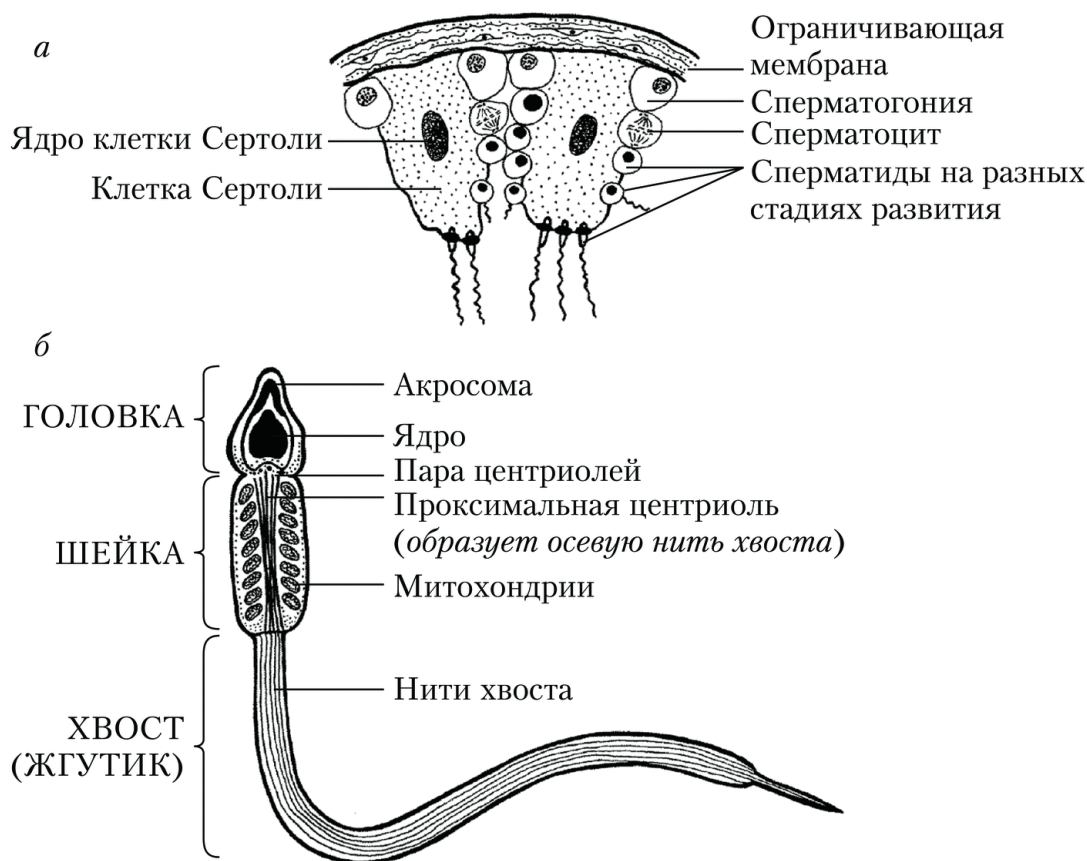


Рис. 3.2. Клеточное строение эпителия семенных канальцев (а) и структура зрелого сперматозоида (б)

У ряда животных процесс сперматогенеза носит сезонный характер, а у других видов, в том числе и человека, происходит постоянно.

Клетки Лейдига (интерстициальные клетки) располагаются между семенными канальцами и являются эндокринными, секретируя тестостерон и ДГС. Секреция этих гормонов стимулируется ЛГ.

Гипоталамус высвобождает в пульсирующем режиме (примерно каждые 90 мин) гонадолиберин (люлиберин), который стимулирует выработку гипофизом ФСГ и ЛГ. Наибольшее количество этих гормонов секретируется ранним утром. ЛГ действует на клетки Лейдига, стимулируя синтез

тестостерона из холестерина через сигнальный каскад с использованием вторичного посредника цАМФ. ФСГ действует на клетки Сертоли, стимулируя в них вместе с ЛГ аденилатциклазную систему и сперматогенез. Экспериментально доказано, что ФСГ (возможно, вместе с пролактином) увеличивает количество рецепторов ЛГ на клетках Лейдига.

Сперматогенез начинается в период полового созревания юноши и протекает до глубокой старости. За этот период в мужском организме развивается от 10^{11} до 10^{12} сперматозоидов. Секретия мужских половых гормонов с возрастом несколько снижается, и по этой причине может наблюдаться некоторая феминизация пожилых мужчин. Из общего количества поступающих в кровь андрогенов только 2% сразу связывается с рецепторами в клетках-мишенях. Оставшиеся 98% связываются с особыми белками крови и поступают в клетки позднее. За сутки организм здорового взрослого мужчины вырабатывает около 6—7 мг тестостерона. При высоких физических нагрузках, стойкой алкогольной и наркотической зависимости производство гормона снижается. Тестостерон и ДГС стимулируют сперматогенез и выработку семенной жидкости. Помимо этого, они снижают выработку клетками аденогипофиза ФСГ и ЛГ, действуя по принципу отрицательной обратной связи. Существуют суточные колебания содержания тестостерона в крови. Они связаны с тем, что гонадолиберин вырабатывается в основном ночью или утром, а следовательно, этот ритм повторяют ФСГ и ЛГ. В экспериментах с искусственной сменой цикла «сон — бодрствование» у здоровых мужчин было установлено, что концентрация тестостерона в крови определяется режимом сна, а не временем суток. За сутки в яичке здорового молодого человека производится около 120 млн сперматозоидов.

Из извитых семенных канальцев, в которых располагается сперматогенная ткань, сперматозоиды поступают сначала в выносящие канальцы, а затем — в проток придатка семенника. Этот проток так сильно извит, что, несмотря на пятиметровую длину, он образует компактный придаток яичка, в котором собираются зрелые сперматозоиды. Из придатка семенника берет начало семявыносящий проток, идущий в брюшную полость. Он сначала направляется вверх, а затем, обогнув спереди, сбоку и сзади мочевого пузыря, впадает в мочеиспускательный канал (рис. 3.1, а). В семявыносящий проток выбрасывают свой секрет несколько желез: предстательная железа и семенные пузырьки. В совокупности секреты этих желез формируют жидкую основу спермы. Данная основа обеспечивает питание сперматозоидов, среду их существования и высокую подвижность. В 1 мл спермы насчитывается около 1,5 млн сперматозоидов.

Сперматозоид имеет характерное строение, в нем выделяют головку, тело (среднюю часть) и хвост (жгутик). Головка имеет округлую форму диаметром около 0,005 мм, примерно такую же длину имеет тело, а жгутик в 10 раз длиннее (рис. 3.2, б). Кроме ядра, в головке имеется акросома, содержащая ферменты, требующиеся для растворения оболочки яйцеклетки. Энергию для движения жгутика обеспечивают митохондрии, которых много в средней части. Сперматозоиды движутся со скоростью около 30 см/ч. Чтобы достичь яйцеклетки, сперматозоиду необходимо преодолеть около 20 см (суммарная длина матки и яйцевода).

Большая часть сперматозоидов хранится в протоке придатка семенника, а также в семявыносящем протоке и его ампуле, где они могут оставаться, сохраняя жизнеспособность, по крайней мере, один месяц. В период хранения они находятся в неактивном состоянии из-за влияния ряда ингибирующих факторов и активируются, попадая в матку. В женских половых путях сперматозоиды остаются жизнеспособными в течение одного-двух дней. Для сохранения жизнеспособности сперматозоидов необходима нейтральная или слабощелочная среда, но в сильноокислой среде они быстро погибают. Значительное число сперматозоидов претерпевает изменение, препятствующее их участию в процессе оплодотворения (рис. 3.3).

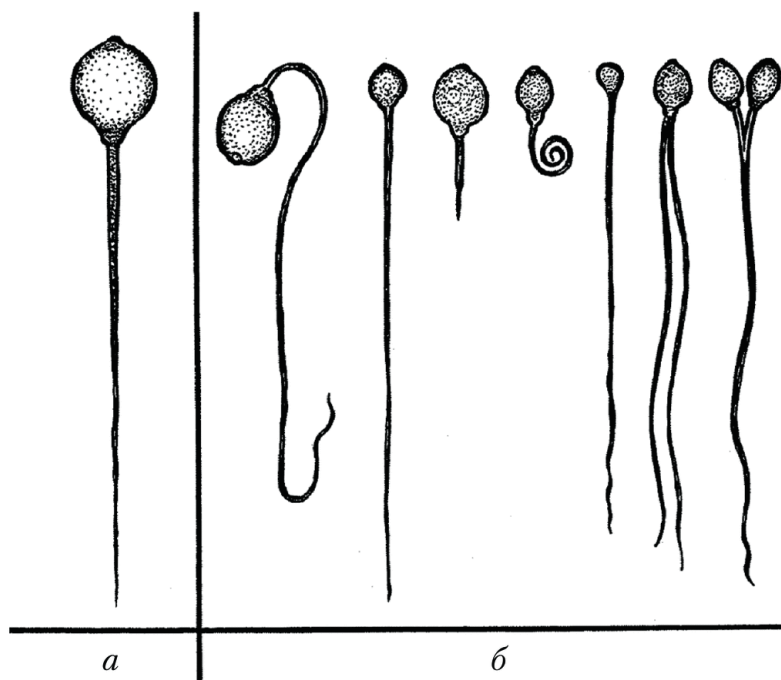


Рис. 3.3. Нормальный сперматозоид человека (а) и видоизмененные сперматозоиды, неспособные к оплодотворению (б)

Движение сперматозоида обеспечивает длинный подвижный жгутик. Для его успешных «биений» необходима слабощелочная среда — в кислой среде сперматозоиды теряют подвижность. Содержащиеся во влагалище секреты до поступления в него спермы имеют слабокислую реакцию. *Семенная жидкость* нейтрализует среду влагалища и делает ее слабощелочной, приемлемой для движения сперматозоидов. Помимо щелочных компонентов семенная жидкость содержит питательные вещества, обеспечивающие энергией движения сперматозоидов и их клеточный метаболизм. Выработку семенной жидкости стимулирует в основном ДГТ.

3.3. Мужские половые гормоны. Первичные и вторичные половые признаки

Пол определяется присутствием в геноме человека X- и Y-хромосом. Две X-хромосомы задают женский генотип и фенотип, в то время как X- и Y-хромосомы вместе генетически детерминируют мужской. При этом

за переключение эмбриональных гонад на мужской путь развития ответственен, прежде всего, ген *SRY* на *Y*-хромосоме.

Будущие гонады (яичники и семенники) обнаруживаются приблизительно после четвертой недели беременности. Сразу после формирования гонады начинают вырабатывать половые гормоны, которые обеспечивают появление у эмбриона первичных половых признаков. Эти же гормоны после рождения в период полового созревания обеспечивают развитие вторичных половых признаков. Если клетки эмбриона получают гормональный стимул от семенников, то они начинают формировать половую систему по мужскому типу, а если такого гормонального стимула не будет — половая система будет развиваться по женскому типу.

Важнейшим компонентом этих процессов является программирование (с помощью половых гормонов) центров полового поведения в мозге эмбриона. Речь идет, в первую очередь, о медиальной преоптической области гипоталамуса, а также нижних сегментах СМ, непосредственно связанных, например, с эякуляцией. В результате выросший юноша и мужчина будут способны реализовать половое поведение по мужскому типу, девушка и женщина — по женскому типу. Геномные мутации, ведущие к изменению числа половых хромосом, зачастую серьезнейшим образом нарушают формирование как первичных, так и вторичных половых признаков (синдром Клайнфельтера — ХХУ, синдром Шерешевского — Тернера — Х0 и др.). Еще одним ярким примером служит синдром нечувствительности к андрогенам (синдром Морриса). В этом случае отсутствует реакция тканей на андрогены по причине мутации соответствующего рецептора. В результате у генетического мужчины имеются женская внешность, развитая грудь, влагалище и не опустившиеся семенники.

Характерно, что активные во время пренатального периода гонады (а также вся гонадотропная эндокринная ось, включающая гипофиз и гипоталамус) быстро становятся пассивными после появления на свет и затем активируются вторично, достигая пика активности к началу пубертатного периода. У мальчиков пубертатный период в среднем протекает с 13 до 17 лет. В это время под действием андрогенов происходит интенсивное развитие вторичных мужских половых признаков: оволосение по мужскому типу (особенно характерен рост бороды), формирование низкого голоса. Мужские половые гормоны, наряду с обеспечением признаков, характерных для мужского пола, выполняют роль белковых анаболиков, стимулируя синтез белка, в частности мышечных белков, а также ускоряя рост костей. Именно по этой причине мужчины обычно выше женщин и имеют большую мышечную массу.

Кроме того, андрогены необходимы для непрерывной выработки сперматозоидов в семенниках, а также высокой активности центров полового поведения в мозге мужчины.

Сигнал, запускающий начало пубертатного периода, имеет центральное происхождение и связан с активацией нейронов, выбрасывающих гонадотропин-рилизинг-гормон. У мальчиков с началом пубертата, прежде всего, начинается увеличение семенников и, чуть позже, полового члена. Появляются также волосы на лобке. Через некоторое время происходит появ-

ление поллюций — непроизвольных семяизвержений. Поллюции могут наблюдаться как на фоне эротических сновидений, так и в бодрствующем состоянии (при действии сексуально возбуждающих факторов). Поллюции являются, по сути, показателем нормального полового созревания. Они, как правило, ослабевают и даже исчезают с началом регулярной половой жизни либо регулярной мастурбации.

В течение многих веков мастурбация рассматривалась как действие, наносящее серьезный вред здоровью и психике. Современная медицина не рассматривает мастурбацию как отклонение от нормы. Мастурбация не вредит организму ни подростков, ни взрослых людей, так как не влияет на установление сексуальных контактов, не затрудняет будущую половую жизнь и не связана с формированием девиантной сексуальности. Многие врачи придерживаются точки зрения о пользе мастурбации при депрессиях и стрессе, о ее важности для профилактики рака предстательной железы и др. На фоне общего сокращения «растительности» на теле у *Homo sapiens* сохранение лобковых волос (как и волос в подмышечных впадинах) связано, по-видимому, с наличием в данных областях апокринных потовых желез. Они, в отличие от обычных (экринных) потовых желез, продуцируют пахучий феромоноподобный секрет, который несет индивидуальную информацию о состоянии человека, его физической зрелости и (у женщин) стадии менструального цикла. Секрет апокринных желез выделяется непосредственно в волосяной фолликул и, «растекаясь» по волосу, более интенсивно испаряется.

3.4. Мужские половые гормоны и поведение

Мужские половые гормоны играют ведущую роль в формировании полового поведения и, в частности, в возникновении и развитии полового влечения. С кровотоком тестостерон попадает в ГМ и активирует рецепторы в нейронах гипоталамуса, лимбической системы и ряда других структур. Постоянная циркуляция в крови мужчины определенного количества андрогенов не только поддерживает либидо, но и приводит к повышенной агрессивности. Нормальный уровень полового влечения поддерживает очень небольшая концентрация тестостерона. Дальнейшее повышение его концентрации практически не отражается на поведении, т.е. работает принцип «все или ничего». Кастрация приводит к резкому снижению содержания андрогенов в крови, что вызывает снижение либидо, потенции и агрессивности, хотя описаны случаи сохранения у кастратов и полового влечения, и потенции на протяжении многих лет. Влияние уровня тестостерона на агрессивность представляет интерес с точки зрения возможного контроля с помощью хирургической или химической кастрации некоторых форм преступного поведения. Помимо этого, андрогены способны вызывать долгосрочные (программные) поведенческие эффекты, оказывая влияние на развитие нервной ткани в период полового созревания. У мужчин встречается ряд заболеваний, связанных с дефектами регуляторной оси «гипоталамус — гипофиз — семенники», и, соответственно, гормональной

цепи «люлиберин — ФСГ/ЛГ — тестостерон/ДГТ». Так, например, опухоли семенников у мальчиков приводят к гипергонадизму, выражающемуся в досрочном половом созревании и раннем проявлении вторичных половых признаков. Причиной является перепроизводство тестостерона. Значительно чаще, чем гипергонадизм, встречается гипогонадизм, при котором концентрация тестостерона в крови в период полового созревания недостаточна. Проявлениями этого заболевания являются недоразвитие внутренних и (или) наружных половых органов, а также запоздалое формирование вторичных половых признаков. Если причиной недостатка андрогенов является дефицит люлиберина гипоталамуса или гонадотропинов гипофиза (обычно это связано с хромосомными дефектами), то принято говорить о первичном гипогонадизме. Если проблемы связаны с самими семенниками (недоразвитие или травма яичек, их неопущение в мошонку), то такой вид гипогонадизма называется вторичным.

Несколько замечаний о транссексуальности и гомосексуальности. Первая из них определяется как несоответствие между анатомическим и психическим полом (гендерной идентичностью). Такая ситуация порождает у индивида тяжелый дискомфорт, сопровождающийся глубокой депрессией (вплоть до суицида). Причиной транссексуальности является, судя по всему, сбой пренатального программирования ЦНС, прежде всего, преоптической области гипоталамуса и связанных с ней нейронов базальных ганглиев. Так, наличие в крови матери избытка андрогенов (при стрессе, заболеваниях надпочечников) может привести к нарушению развития мозга эмбриона по женскому пути, наличие антител к регуляторным белкам, продуцируемым *SRY*-областью, — к нарушению развития нервной системы мальчика.

Транссексуальность рассматривается как поведенческое и психическое расстройство личности (код F64.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10). По мнению специалистов, основным методом ее лечения является гормональная и хирургическая коррекция пола в соответствии с гендерной самоидентификацией. За этим следуют смена документов и социализация индивида в новой гендерной роли.

Гомосексуальность на физиологическом уровне, видимо, обусловлена примерно теми же причинами, что и транссексуальность. Разница состоит лишь в том, что в случае гомосексуальности гормональные и иммунные сбои пренатального развития менее выражены. Кроме того, в становление гомосексуальных предпочтений явный вклад вносят социально-средовые факторы. Данные, полученные на моно- и дизиготных близнецах (как мужчинах, так и женщинах), указывают на вклад наследственности в гомосексуальность на уровне чуть ниже 40%.

Гомосексуальность исключена из числа психических заболеваний в 1990 г. (при принятии МКБ-10). Сейчас во многих странах мира гомо- и бисексуальность рассматриваются в качестве равноправных (с гетеросексуальностью) путей свободного выбора личностью своей половой ориентации. В 2011 г. ООН приняла резолюцию «Права человека, сексуальная ориентация и гендерная идентичность». Российская Федерация проголосовала против нее (в числе ряда африканских и мусульманских государств). Среди поддержавших документ — США, члены ЕС, Бразилия.

3.5. Строение и функции женских половых желез

Женские половые органы представлены *яичниками* — парными органами, расположенными в области малого таза (рис. 3.4). По размерам они примерно в два раза меньше семенников, но, в отличие от них, не меняют своего положения в течение жизни женщины.

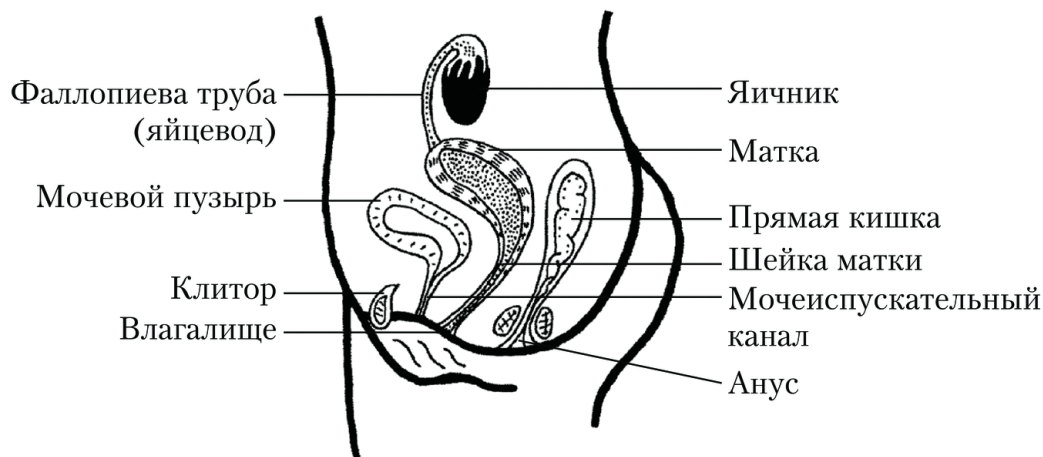
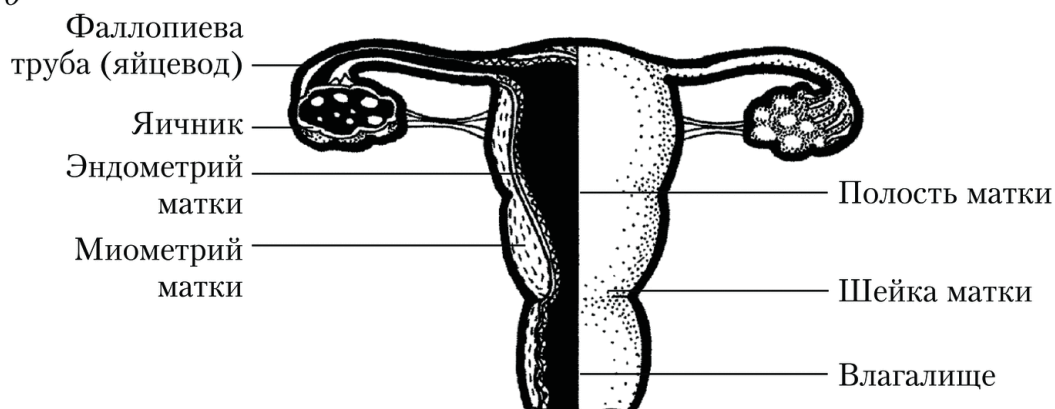
a*б*

Рис. 3.4. Основные элементы строения наружных (а) и внутренних (б) женских половых органов

В яичниках закладываются и созревают женские гаметы — яйцеклетки (ооциты). Самые ранние предшественники яйцеклеток — оогонии, которые возникают на ранних этапах эмбриогенеза в количестве около 7 млн ед. В дальнейшем небольшая их часть покрывается оболочкой, состоящей из одного слоя эпителиальных клеток, и превращается в первичный фолликул. Эпителиальные клетки стенки фолликула со временем делятся, и стенка становится многослойной, с защитной внешней оболочкой. Приблизительно к 17–20 неделе развития плода у будущей девочки формируется около 1 млн фолликулов на разных стадиях зрелости. Они образуют структуру яичников, которая мало меняется до периода полового созревания женского организма. Однако, количество фолликулов к этому времени уменьшается до 400 000.

При наступлении полового созревания часть первичных фолликулов начинает расти. Сам ооцит при этом увеличивается, вокруг него возникает полость. Развиваются также оболочки фолликула, клетки этих оболочек секретируют женские половые гормоны. Таким образом, происходит формирование вторичных фолликулов размером около 0,5 мм. В каждый момент времени их число не превышает 10–20.

Примерно раз в месяц один из вторичных фолликулов проходит окончательное созревание. Его размер быстро увеличивается до 15–20 мм

и он стремительно превращается в граафов пузырек — зрелый фолликул — шаровидное образование, окруженное оболочкой и наполненное жидкостью, в которой расположена зрелая яйцеклетка. Граафов пузырек существует недолго, после чего разрывается на поверхности яичника, а яйцеклетка оказывается в брюшной полости. Этот процесс носит название овуляции (рис. 3.5, а).

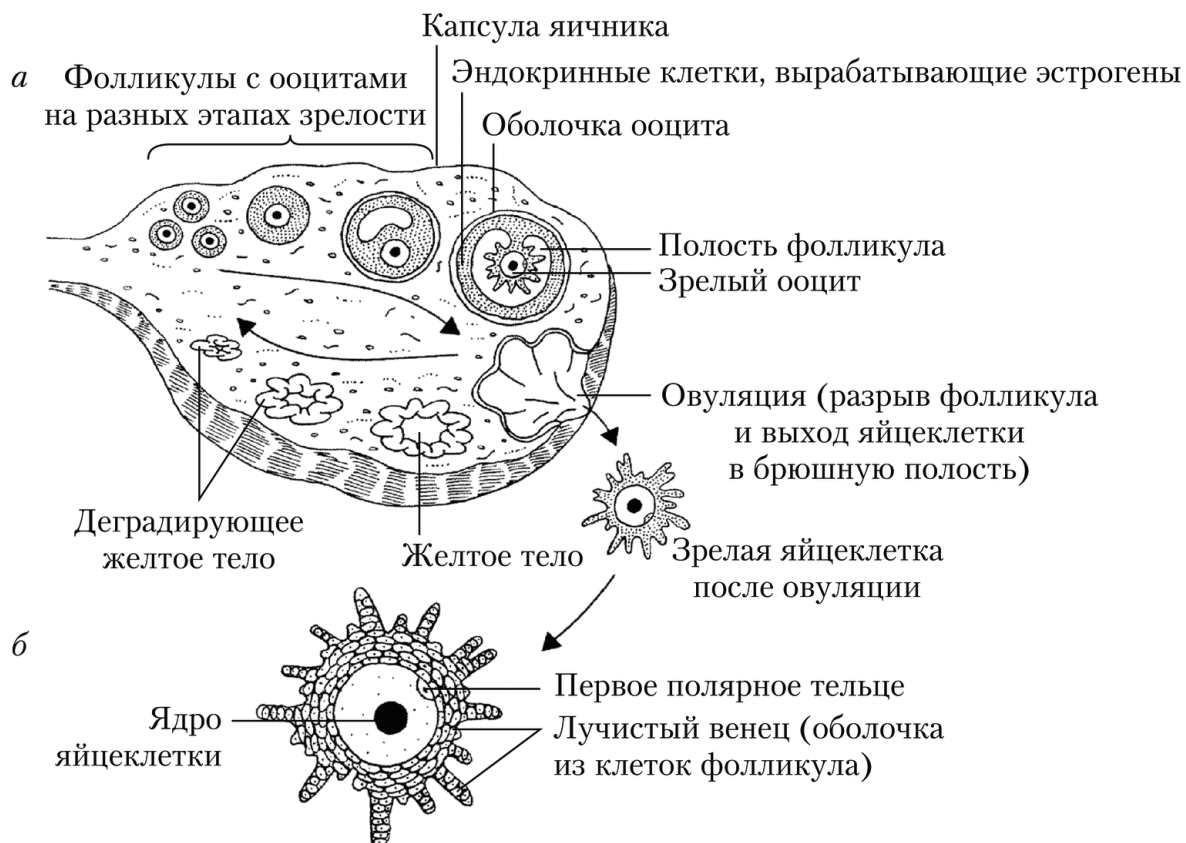


Рис. 3.5. Процесс созревания яйцеклетки в яичнике (а) и строение зрелой яйцеклетки (б)

Организм женщины за репродуктивный период образует 200—400 способных к оплодотворению зрелых яйцеклеток. Источником яйцеклеток при овуляции поочередно является то правый, то левый яичник. В брюшной полости яйцеклетка сразу попадает в воронку яйцевода (бахромчатую воронку), которая частично срастается с поверхностью яичника. Сами яйцеводы (фаллопиевы трубы) представляют собой тонкие трубки с гладкомышечными стенками, выстланные мерцательным эпителием. Сокращение гладкомышечных стенок и биение ресничек эпителия обеспечивают движение яйцеклетки. Длина фаллопиевых труб составляет около 10—12 см. Конец яйцевода открывается в матку, которая представляет собой непарный полый орган грушевидной формы с утолщенными, но растяжимыми стенками. Матка служит для вынашивания плода. Фаллопиевы трубы впадают в расширенную часть матки (дно), а узкая часть (шейка) через влагалище связана с наружными половыми органами (рис. 3.4, б). В состав стенки матки входят три слоя: наружный слой образован волокнистой соединительной тканью и называется периметрием; средний слой

образован гладкой мускулатурой и носит название миометрия; внутренний слой образован слизистым эпителием и называется эндометрием.

Яйцеклетка человека имеет шарообразную форму. Ее диаметр составляет 0,12—0,15 мм. Помимо наружной клеточной мембраны яйцеклетка снабжена двумя дополнительными оболочками. Внутренняя оболочка образована гликопротеиновыми молекулами, выступающими из мембраны ооцита, и называется блестящей. Наружная оболочка яйцеклетки образована клетками стенки фолликула и носит название лучистого венца (рис. 3.5, б). В цитоплазме яйцеклетки находится запас питательных веществ в виде гранул, в состав которых входят липиды, белки, углеводы и ряд других компонентов. Этот запас называется желтком.

Процессы овуляции и менструации под влиянием гормонов эстрогенов начинаются у девочек в период полового созревания (пубертатного периода) и приходятся на возраст 12—16 лет. В это время под действием эстрогенов формируются вторичные половые признаки женщины. К ним относятся: развитие молочных желез, становление женского типа телосложения (особенности мускулатуры, отложения запасов жира, пропорций скелета — широкие бедра, узкие плечи), специфика роста волос, сохранение относительно высокого голоса, активизация центров полового поведения в мозге.

3.6. Гормональная регуляция женского полового цикла

Люлиберин гипоталамуса оказывает влияние на аденогипофиз, стимулируя выработку его клетками ФСГ. Этот гормон контролирует оогенез, стимулируя превращение оогония в ообласт, а затем — в ооцит и яйцеклетку. Развитие ооцита идет внутри фолликула, который под влиянием ФСГ тоже претерпевает ряд изменений, превращаясь через ряд стадий в графов пузырек. Оболочка фолликула образована эпителиальными клетками, лежащими в несколько слоев. Внутренний слой образуют секреторные клетки, продуцирующие эстрогены, главным из которых является эстрадиол. Созревание фолликула сопровождается усилением секреции *эстрадиола*. К моменту формирования графова пузырька концентрация эстрадиола в крови достигает уровня, который по механизму положительной обратной связи усиливает выброс ФСГ и ЛГ.

Всплеск концентрации ЛГ является сигналом к началу овуляции, кроме того, ЛГ запускает процесс формирования временной эндокринной железы — желтого тела — на месте лопнувшего графова пузырька. Желтое тело образуют оставшиеся клетки эпителиальной стенки, которые сразу после овуляции начинают секретировать *прогестерон* — еще один женский половой гормон. Прогестерон осуществляет подготовку женского организма к беременности. Он останавливает секрецию ФСГ и ЛГ, тормозя созревание следующего фолликула, а также вызывает разрастание внутреннего слоя матки, готовя его к прикреплению оплодотворенной яйцеклетки (к имплантации). Если оплодотворения не произошло, то желтое тело через примерно две недели дегенерирует, прогестерон прекращает поступать, а разросшаяся стенка матки на фоне резкого снижения концентрации ЛГ и эстрогенов частично отторгается и выводится из организма (рис. 3.6).

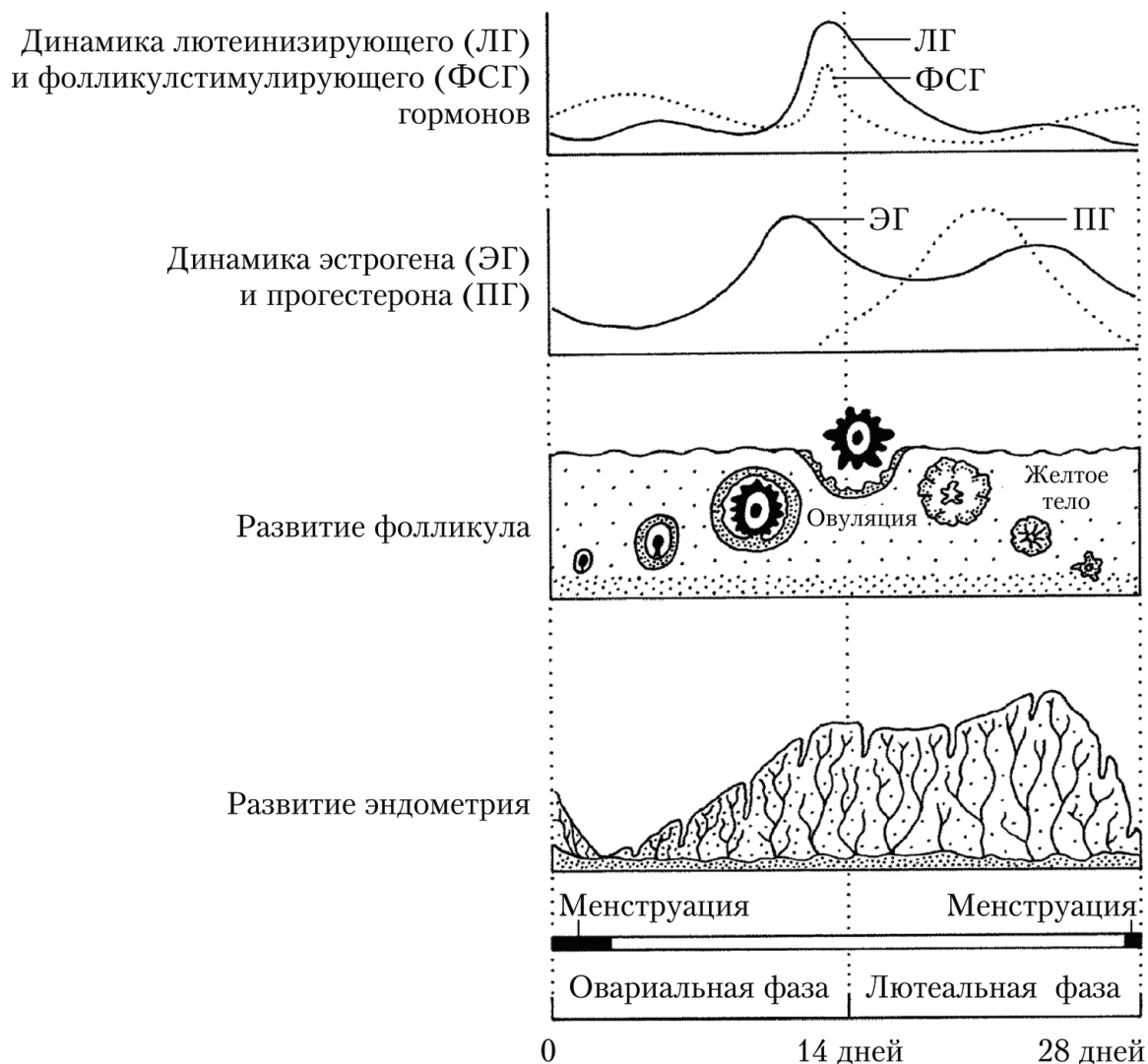


Рис. 3.6. Фазы менструального цикла

Этот процесс называется менструацией и в репродуктивный период жизни женщины происходит регулярно — с частотой примерно один раз в 28 дней. В норме менструальный цикл нарушают только оплодотворение яйцеклетки и последующая беременность. В этом случае желтое тело через две недели не разрушается, а участвует, за счет выработки своих гормонов, в формировании плаценты и секретирует пептидный гормон релаксин, расслабляющий шейку матки и связки таза в процессе родов.

Помимо гормонального контроля женского полового цикла, гормональной поддержки беременности и родов, женские половые гормоны отвечают за формирование вторичных половых признаков, за развитие скелета по женскому типу, за «женский» обмен веществ. *Эстрогены* являются анаболическими (более слабыми по сравнению с андрогенами); они снижают содержание холестерина в крови. Кроме того, они ускоряют созревание костей, что объясняет прекращение роста скелета в период полового созревания, и ускоряют свертывание крови, что крайне важно при менструации. Прекращение секреции эстрогенов, ведущее к менопаузе, также сопровождается целым рядом кардинальных физиологических изменений в женском организме.

Строение и функции женской репродуктивной системы значительно сложнее, чем мужской. В такой же степени сложнее и ее эндокринная регуляция, а также разнообразие заболеваний, связанных с нарушением этой регуляции. Частым внешним проявлением таких расстройств является аменорея — прекращение менструаций. Причиной аменореи могут быть разнообразные генетические нарушения, избыточная секреция андрогенов, травмы и опухоли, затрагивающие гипоталамо-гипофизарную систему. Аменорея может развиваться вследствие шока, депрессии, избыточных физических нагрузок (аменорея спортсменок и путешественниц).

Реже, чем аменорея, встречаются случаи гиперсекреции женских половых гормонов. Их причиной обычно является разрастание фолликулярной ткани. Такие опухоли — фолликуломы — развиваются у взрослых женщин. Избыточная продукция эстрогенов вызывает многочисленные нарушения в женском организме, включая в симптомы повышенного полового влечения. В детском возрасте развитие подобной опухоли приводит к слишком раннему половому созреванию и досрочному прекращению роста.

3.7. Половой акт

Общебиологическое значение полового размножения состоит в поддержании генетического разнообразия организмов, которое позволяет виду выжить и сохраниться в меняющихся условиях внешней среды. Генетическое разнообразие потомства достигается за счет комбинации и изменения генов родителей, которые происходят в процессе оплодотворения и образования диплоидной зиготы — первой клетки будущего организма потомка. У высших животных процессу оплодотворения предшествуют сложные поведенческие комплексы, имеющие целью продемонстрировать самке потенциальные достоинства генотипа самца (такие комплексы носят название «брачное поведение» животных). Проявление таких поведенческих комплексов обеспечивается реализацией врожденных программ с участием нервной системы, передающихся из поколения в поколение.

Homo sapiens не освобожден от этого генетического «груза». Чрезвычайно важными составляющими жизни каждого взрослого человека являются разные варианты полового, а затем и родительского поведения.

Оплодотворению на клеточном уровне предшествует физический контакт женского и мужского организмов — половой акт. Доставку сперматозоидов во влагалище обеспечивает особый наружный половой орган мужчины — половой член (см. рис. 3.1, а). В половом члене (пенисе) человека выделяют три части: основание, тело и головку. При половом возбуждении возникает эрекция — все три части пениса наполняются кровью за счет расширения кровеносных сосудов, увеличиваются в размерах и твердеют. Хорошо выраженная эрекция способствует успешному половому акту.

Большие и малые половые губы — наружные женские половые органы — прикрывают вход во влагалище. В месте соединения малых половых губ над влагалищем расположен аналог головки полового члена — клитор. Между клитором и входом во влагалище находится отверстие мочеиспускательного канала (см. рис. 3.4, а). Как у мужчин, так и у женщин половой

акт вызывает яркие позитивные эмоции. Их источником является возбуждение особых эрогенных зон. У мужчин это, прежде всего, головка и тело пениса, у женщин — клитор, малые половые губы, влагалище.

Ритмическая стимуляция пениса при его движениях (фрикциях) внутри влагалища через несколько минут приводит к сокращениям гладкой мускулатуры семявыносящих протоков и эякуляции (выбросыванию спермы). У женщины аналогичные сокращения влагалища, способствующие продвижению спермы к шейке матки, могут возникать при достижении высокого уровня полового возбуждения.

3.8. Оплодотворение и начало развития эмбриона

У нерожавшей женщины матка имеет размер около 5 см, у рожавшей — в 1,5—2 раза больше. В полость влагалища вдается цилиндрическая шейка матки. Внутри шейки имеется канал, по которому сперматозоиды попадают в полость матки, а затем — в фаллопиевы трубы.

При наличии в яйцевode яйцеклетки, готовой к оплодотворению, первый из достигших ее сперматозоидов, используя ферменты акросомы, проникает сквозь лучистый венец и блестящую оболочку в цитоплазму яйцеклетки (рис. 3.7).

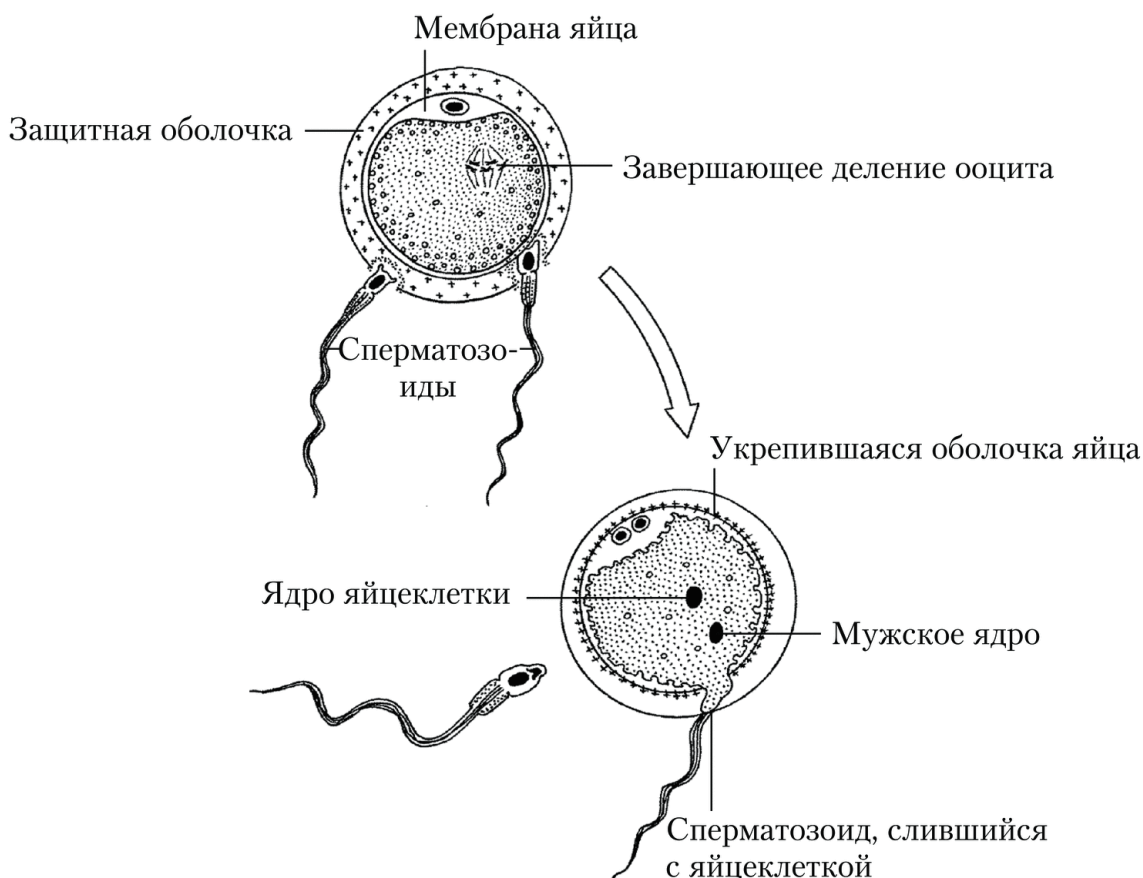


Рис. 3.7. Схема процесса оплодотворения яйцеклетки в яйцевode

Одновременно происходит резкое уплотнение блестящей оболочки, что блокирует активность других сперматозоидов. Этот механизм защищает

процесс дальнейшего слияния генетического материала яйцеклетки и сперматозоида от нарушений.

После объединения ДНК отца и матери оплодотворенная яйцеклетка (зигота) в течение суток приступает к делению, а точнее — к дроблению на все более мелкие клетки. Формирующийся эмбрион при этом движется по фаллопиевой трубе к матке. Спустя примерно пять суток, когда приближается момент входа в матку, он состоит примерно из 200 клеток, образующих полый шар — бластоцисту. Бластоциста представляет собой специфическую стадию развития наземных позвоночных. Ее диаметр у человека не превышает 0,2 мм. Поверхность шара составляют клетки трофобласта. Трофобласт в дальнейшем обеспечивает внедрение зародыша в стенку матки (рис. 3.8) и формирует поверхность ворсинок плаценты.

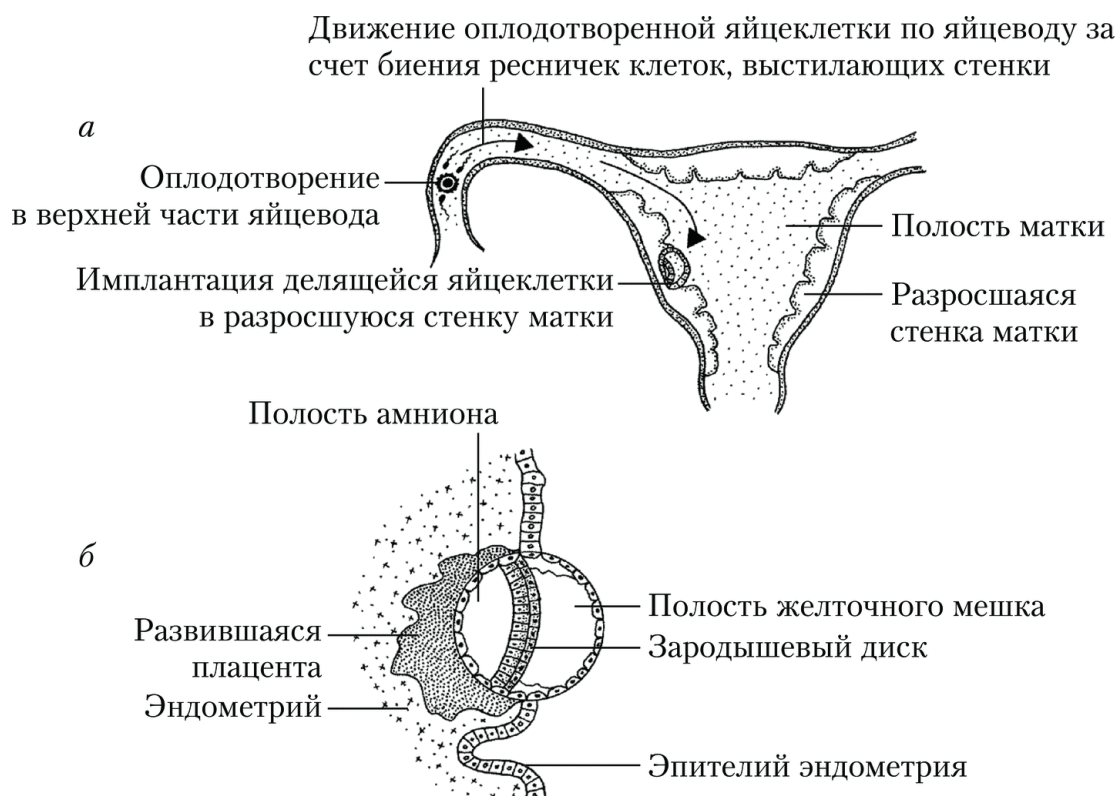


Рис. 3.8. Перемещение яйцеклетки по матке в период от оплодотворения до имплантации (а) и схема процесса имплантации (б)

Эндо метрий обеспечивает контакт с зародышем и развитие плаценты. Внутри шара бластоцисты находится компактное скопление клеток — эмбриобласт. Клетки эмбриобласта дают начало собственно зародышу и его оболочкам.

3.9. Гормональное сопровождение беременности и родов

В период вынашивания плода женский организм испытывает очень значительную перестройку всех систем и, возможно, наибольшим образом эти перестройки затрагивают именно гормональную систему. Не будет преувеличением сказать, что с позиции эндокринологии организм небеременной

взрослой женщины отличается от организма беременной женщины больше, чем от организма мужчины.

На стадии оплодотворения эстрогены влияют на слизистую оболочку шейки матки таким образом, что к возможному слиянию с яйцеклеткой «допускаются» только самые жизнеспособные сперматозоиды. После оплодотворения продвижение яйцеклетки по маточной трубе осуществляется за счет сокращений гладкой мускулатуры ее стенки, стимулируемых прогестероном и эстрадиолом.

Имплантацию зародыша в стенку матки и образование плаценты обеспечивают эстрогены, прогестерон, тироксин и релаксин. Плацента, помимо осуществления взаимодействия зародыша с организмом матери, обладает выраженной эндокринной функцией, синтезируя и секретируя в кровь комплекс плацентарных гормонов. Один из них, а именно хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), «берет на себя» функции ЛГ, стимулируя выработку прогестерона желтым телом.

Прогестерон предотвращает деградацию и отторжение разросшегося эндометрия (внутренней части стенки) матки вместе с имплантировавшимся зародышем. Кроме того, прогестерон угнетает сокращение гладкой мускулатуры стенки матки (миометрия), способствуя нормальному развитию зародыша.

Другой плацентарный гормон — плацентарный лактоген — смягчает иммунный ответ организма матери на имплантацию и развитие «генетически чужеродного» (с генетическим материалом от отца) зародыша. Это обеспечивает успешное протекание беременности, предотвращая отторжение плода.

Если в начале беременности плацента производит только ХГЧ и лактоген, компенсируя снижение выброса аденогипофизом ФСГ и ЛГ, то к концу 12 недели беременности она секретирует уже полный набор половых гормонов в необходимых количествах. К окончанию беременности (ее срок составляет около 280 дней, или 40 недель) происходит снижение продукции прогестерона, что приводит к сокращениям разросшегося миометрия.

Согласно сегодняшним представлениям стимулом к началу родов является выброс созревшей гипоталамо-гипофизарной системой плода АКТГ. В ответ на АКТГ кора надпочечников вырабатывает кортизол, который, попадая в плаценту, снижает выработку плацентарного прогестерона и усиливает выработку плацентарных эстрогенов. Эстрогены увеличивают чувствительность гладкой мускулатуры матки к гипофизарному окситоцину. Кроме того, растяжение матки растущим плодом стимулирует также синтез рецепторов окситоцина. Окситоцин через свои рецепторы может также стимулировать синтез простагландинов, особенно $PgF_{2\alpha}$ и PgE_2 . Эти простагландины, действуя через систему цАМФ, повышают концентрацию Ca^{2+} в цитозоле и таким образом стимулируют сократительную активность матки. Оба эти простагландина применяются для индукции родов.

Сокращения миометрия смещают плод к шейке матки и запускают рефлекс Фергюсона (давление на стенку матки приводит к выбросу окситоцина нейрогипофизом матери). Рефлекс усиливается по механизму положительной обратной связи. Гормон релаксин расслабляет связки таза

и раскрывает шейку матки, а нарастающий выброс окситоцина и сокращения миометрия (родовые схватки) вызывают окончательное «изгнание» плода, а затем и плаценты. Давление на стенку матки после этого снижается, и рефлекторные сокращения прекращаются.

Параллельно с развитием плода идет подготовка организма матери к грудному вскармливанию младенца. Большая группа гормонов, таких как прогестерон, эстроген, пролактин, тироксин, инсулин, глюкокортикоиды и другие, стимулируют развитие молочных желез. Однако выработка молока до момента родов не идет, так как эстрогены тормозят начало лактации. Так как во время родов плацента выводится из организма, уровень эстрогенов и прогестерона в крови матери резко снижается, а уровень пролактина (вырабатывается гипофизом) остается высоким. Это является гормональным стимулом к выработке молока. Лактация требует постоянного поступления из гипофиза пролактина, который увеличивает секрецию гипоталамусом Д, тормозящего выработку как пролактина (Д играет роль статина для пролактина), так и люлиберина. Снижение выработки люлиберина тормозит секрецию ФСГ и ЛГ и, следовательно, затрудняет созревание фолликулов. По этой причине вероятность возникновения беременности во время лактации снижается.

3.10. Бесплодие

К сожалению, бесплодие (как мужское, так и женское) является весьма распространенной проблемой. Существенно легче диагностируется бесплодие мужчин (для этого часто достаточно провести анализ на количество и подвижность сперматозоидов в сперме).

В случае женского организма причинами могут быть:

- заболевания яичников;
- непроходимость маточных труб;
- заболевания матки;
- гормональные нарушения;
- иммунные нарушения;
- генетические нарушения.

Иммунные нарушения возникают благодаря тому, что для организма женщины и сперматозоиды, и развивающийся эмбрион являются чужеродными объектами — источниками антигенов. Описаны ситуации, когда в полость матки и яйцеводов выделяются антитела, присоединяющиеся к мужским половым клеткам и снижающие их подвижность. Еще бóльшую опасность несет атака антителами матери ворсинок плаценты либо проникновение агрессивных антител из ее крови в кровотоки эмбриона (как при резус-конфликте).

Одним из современных способов борьбы с бесплодием является использование экстракорпорального оплодотворения — ЭКО. Суть метода состоит в том, что яйцеклетку извлекают из тела женщины и оплодотворяют сперматозоидами в искусственных условиях («в пробирке» — *in vitro*). Полученный эмбрион несколько дней содержится в инкубаторе, после чего переносится в полость матки для дальнейшего развития. К 2010 г. на нашей

планете уже около 4 млн детей было зачато с помощью ЭКО. Вместе с тем, ЭКО делает возможным использование донорской спермы, донорских яйцеклеток и даже суррогатных матерей, что, следует отметить, влечет за собой определенные юридические и морально-этические проблемы.

Резюме

1. Пол определяется присутствием в геноме X- и Y-хромосом. Две X-хромосомы детерминируют женский тип организма, а X- и Y-хромосомы — мужской. За переключение эмбриональных гонад на мужской тип развития отвечает ген *SRY* на Y-хромосоме.

2. Выделяемые гонадами плода половые гормоны (тестостерон и эстрогены) в пренатальный период стимулируют развитие первичных половых признаков, а после рождения младенца — вторичных.

3. Второй пик активности половых гормонов достигается в период полового созревания (пубертата). Под их влиянием семенники начинают производить сперматозоиды, а яичники — яйцеклетки.

4. Сперматозоиды производятся непрерывно, а яйцеклетки — циклично (каждые 28 дней).

5. Яйцеклетки оплодотворяются в верхней части яйцеводов сперматозоидами, которые попадают в матку в результате полового акта и затем перемещаются в яйцеводы благодаря подвижному жгутику.

6. Оплодотворенная яйцеклетка уже в виде зародыша имплантируется в стенку матки, запуская процесс беременности. Развитие беременности и процесс родов находятся под сложным нейроэндокринным контролем.

Ключевые слова

Размножение, половая система, половые железы, половые гормоны, семенники, сперматозоиды, сперматогенез, клетки Лейдига, клетки Сертоли, тестостерон, первичные и вторичные половые признаки, пубертатный период, половое поведение, транссексуальность и гомосексуальность, яичники, фолликулы, граафов пузырек, овуляция, яйцеклетка, эстрогены, прогестины, желтое тело, яйцеводы, матка, оплодотворение, имплантация, менструация, плацента, роды, окситоцин.

Reproduction, reproductive system, gonads, sex hormones, testes, sperm, spermatogenesis, Leydig cells, Sertoli cells, testosterone, the primary and secondary sexual characteristics, puberty, sexual behavior, homosexuality and transsexuality, ovaries, follicles, Graafian follicle, ovulation, oviduct, estrogens, progestins, corpus luteum, oviducts, uterus, fertilization, implantation, menses, placenta, childbirth, oxytocin.

Контрольные вопросы и задания

1. По какой причине половые железы относятся к железам смешанного типа?
2. Какую химическую природу имеют половые гормоны?
3. Как называются основные группы женских и мужских половых гормонов?
4. Какие гипоталамические факторы и тропные гормоны контролируют половую сферу?
5. Как половые гормоны плода влияют на его развитие?

6. Какие половые признаки относятся к первичным и какие — ко вторичным?
7. Как называются эндокринные клетки мужских половых желез, и где они располагаются?
8. Как устроен семенник, и где происходит процесс сперматогенеза?
9. Как устроен сперматозоид, и благодаря чему он способен двигаться?
10. В чем проявляются программирующие эффекты мужских половых гормонов?
11. С чем связано типичное оволосение тела человека?
12. Где располагаются эндокринные клетки, секретирующие эстрадиол?
13. Как эстрадиол влияет на выброс ФСГ и ЛГ?
14. Опишите структуру яичника.
15. Как происходит процесс овуляции?
16. Как образуется желтое тело, и какие гормоны оно вырабатывает?
17. Как прогестерон участвует в генезе менструального цикла?
18. Как происходит процесс имплантации зародыша?
19. Как устроена плацента, и какие гормоны она вырабатывает?
20. Как изменяется гормональный фон в процессе беременности?
21. Каковы возможные причины бесплодия?
22. Как гормоны плода стимулируют роды?
23. Какую роль играет окситоцин в процессе родов?
24. Какова природа резус-конфликта?
25. Что такое транссексуальность и гомосексуальность?

Темы для докладов и рефератов

1. Свойства стероидных гормонов и их реализация в организме на примере половых гормонов.
2. Регулирующие и программирующие эффекты гормонов плода. Гормональная «переключка» организма плода и организма матери.
3. Молекулярные и клеточные механизмы сперматогенеза.
4. Молекулярный «двигатель» сперматозоида.
5. Особенности пубертатного периода у подростков женского и мужского пола.
6. Апокринные потовые железы и феромонная сигнализация.
7. Гипергонадизм и гипогонадизм. Причины и последствия для организма.
8. Транссексуальность и гомосексуальность. Диалог биологических и социальных факторов.
9. Движущие силы и основные этапы процесса оогенеза.
10. Временные характеристики женского полового цикла и динамика основных гормонов.
11. Гормональное обеспечение имплантации зародыша в стенку матки.
12. Структура и функции плаценты. Плацентарные гормоны.
13. Эндокринные стимулы, запускающие и поддерживающие процесс родов.
14. Молочные железы и регуляция лактации.
15. Мужское и женское бесплодие. Причины и способы лечения.

Аналитические задачи

1. Известно, что кастрация приводит к увеличению массы тела. С дефицитом какого гормона связан этот эффект?
2. В период коллективизации многие девушки сели за штурвал тракторов. В дальнейшем многие из них стали страдать от бесплодия, которое проходило после смены профессии. Как вы думаете, какая фаза женского полового цикла страдала от работы на тракторе?

3. Для пубертатного периода характерны неустойчивое состояние психики, повышенная возбудимость, перепады настроения. С каким эффектом половых гормонов связаны эти психические проявления?

4. При гипергонадизме часто наблюдается низкорослость. Будет ли наблюдаться высокорослость при гипогонадизме? Как эти эффекты связаны с работой половых желез?

5. Перечислите возможные причины появления на свет однояйцевых и разнояйцевых близнецов.

6. Опишите гормональные оси: гипоталамус — гипофиз — половая железа и гипоталамус — гипофиз — надпочечник, которые обеспечивают выброс в кровь половых гормонов. Сравните их строение и особенности функционирования.

7. На сегодняшний день четко показано, что вклад в развитие гомосексуальности наследственного фактора не превышает 40%. Какие факторы обеспечивают оставшиеся 60%?

8. Какие факторы влияют на начало родов?

Раздел II

ФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ



Глава 4

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- состав плазмы и ее основные физико-химические характеристики;
- строение и функции форменных элементов крови;
- механизм реализации основных функций крови;

уметь

- разбираться в механизмах тромбообразования в поврежденных сосудах и механизмах, препятствующих свертыванию крови в целых сосудах;

владеть

- подходами к анализу механизмов адаптации системы крови к меняющимся условиям существования организма;
 - навыками выявления возможных причин нарушений свертывания крови.
-

4.1. Общие положения

Система крови весьма сложна. Она включает в себя не только собственно кровь, органы кроветворения и кроверазрушения (красный костный мозг, тимус, селезенку, печень, лимфатические узлы), но также органы синтеза белков плазмы (печень), доставки в кровоток воды и электролитов (кишечник) и их выведение из кровотока (почки), а также нейрогуморальную систему регуляции, поддерживающую постоянство состава и функции крови. Вместе с тканевой жидкостью и лимфой кровь составляет внутреннюю среду организма, которая обеспечивает стабильные условия жизнедеятельности всех клеток, входящих в его состав.

По гистологической классификации кровь является одной из разновидностей соединительной ткани.

Кровь представляет собой непрозрачную красную жидкость, состоящую из **бледно-желтой плазмы** и взвешенных в ней **форменных элементов** — **эритроцитов** (красных кровяных телец), **лейкоцитов** (белых кровяных телец) и **тромбоцитов** (кровяных пластинок). Эти форменные элементы можно рассмотреть в световой микроскоп (с использованием определенных красителей) в мазке крови (рис. 4.1).

У взрослого здорового человека на долю крови приходится 6—8% массы тела. У спортсменов объем крови в 1,5—2 раза больше, чем у людей, не занимающихся спортом. Общее количество крови в организме сохраняется на относительно постоянном уровне. Быстрая потеря (30—50%) крови может привести к гибели организма. Часть объема крови, приходящаяся на долю форменных элементов и выраженная в процентах, носит название

гематокрит. У взрослого человека этот показатель составляет в среднем 40—45% (у женщин 36—42%, у мужчин — 40—49%). С количеством форменных элементов, а также растворенных в плазме белков связаны такие характеристики крови, как вязкость и плотность. Если вязкость воды принять за единицу, то вязкость крови здорового человека составляет в среднем 4,5 ед. Относительная плотность цельной крови здорового взрослого человека составляет 1,05—1,06 кг/л, причем у мужчин она несколько выше, чем у женщин.

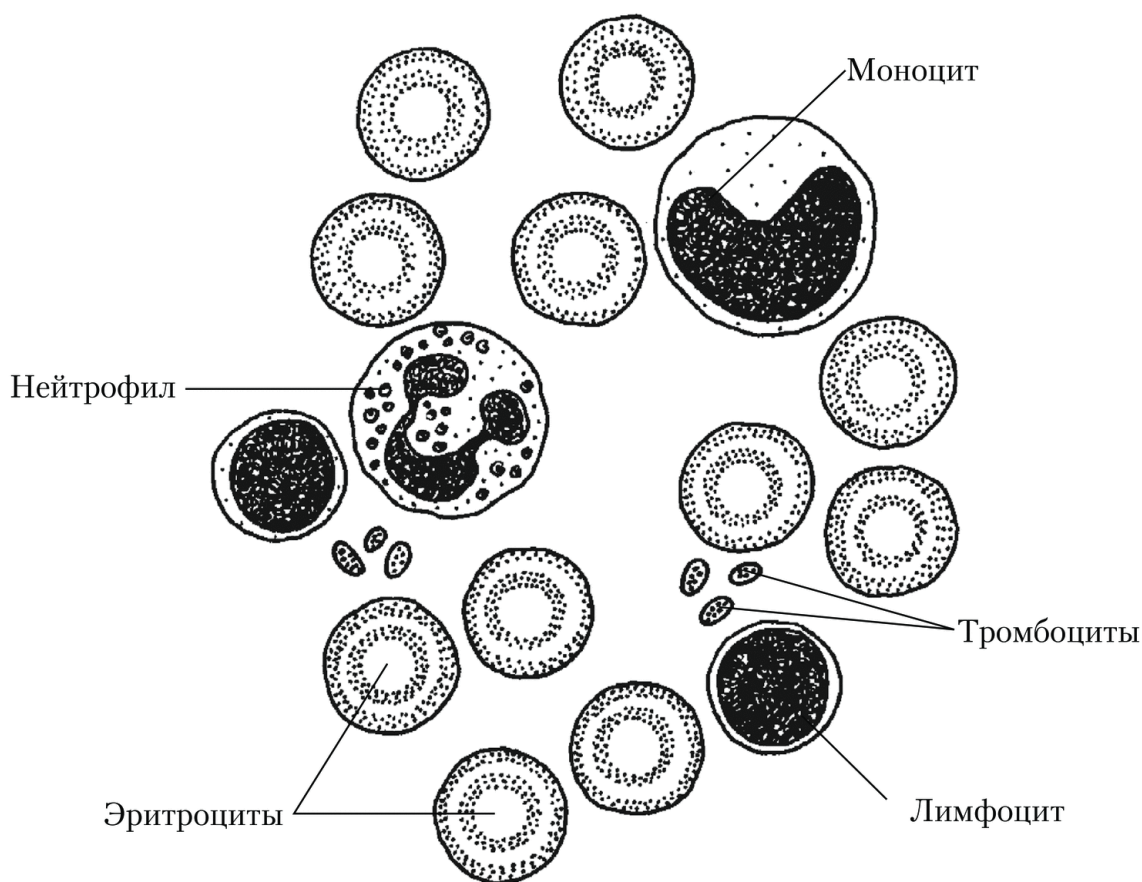


Рис. 4.1. Мазок крови (рисунок на основе микрофотографии)

4.2. Функции крови в организме

Кровь — это среда, обеспечивающая перемещение различных веществ и тепла в пределах организма. Следовательно, большинство функций крови относятся к группе транспортных.

Прежде всего следует указать, что биологические и химические свойства крови позволяют ей переносить дыхательные газы — кислород (O_2) и углекислый газ (CO_2). Транспорт газов осуществляется как в физически растворенном, так и в химически связанном виде. Кислород переносится от легких к потребляющим его тканям, углекислый газ — от тканей к легким. Эту функцию крови называют **газотранспортной**, или **дыхательной**.

Помимо газов, кровь перемещает питательные вещества от органов, где они всасываются (хранятся), к месту их потребления (хранения). Напри-

мер, глюкоза, всосавшаяся в тонком кишечнике, переносится к органам-потребителям и в печень, где ее избыток депонируется в виде гликогена. Эта функция крови называется **трофической**, или **питательной**.

В процессе своей жизнедеятельности клетки организма непрерывно вырабатывают большое количество конечных продуктов обмена веществ, которые через тканевую жидкость попадают в кровь и транспортируются к местам их выделения: почкам, легким, потовым железам, кишечнику. Примерами таких веществ являются мочевины и мочевая кислота. Эта функция крови называется **выделительной**, или **экскреторной**.

В соответствии с **регуляторной функцией** кровь осуществляет транспорт биологически активных веществ к органам-мишеням. Примером таких веществ могут служить гормоны, секретируемые эндокринными железами.

Состав и физические характеристики циркулирующей крови находятся под постоянным контролем многих органов, в первую очередь красного костного мозга и селезенки, а также кишечника и почек. По мере необходимости они корректируются с целью обеспечения стабильности внутренней среды (гомеостаза). Относительное постоянство концентрации растворенных веществ, температуры и кислотности чрезвычайно важно для нормальной жизнедеятельности всех клеток организма. Функция крови, связанная с поддержанием константной внутренней среды, называется **гомеостатической**.

Особо выделяют способность крови обеспечивать перераспределение в организме тепла — это **терморегуляторная функция**. Источником этого тепла являются, главным образом, внутренние органы и мышцы; его выделение во внешнюю среду происходит через легкие, дыхательные пути и поверхность кожи.

Помимо всего перечисленного, кровь обладает свойством обезвреживать чужеродные частицы, патогенные микроорганизмы и дефектные клетки собственного организма. Эта способность реализуется благодаря участию фагоцитарных и антителообразующих клеток и является одной из составляющих **защитной функции** крови. Другим проявлением той же функции служит способность крови свертываться, что предотвращает кровопотерю из поврежденных сосудов. После восстановления целостности сосудов в крови запускается механизм лизиса тромбов, благодаря которому происходит возобновление кровотока.

4.3. Состав и свойства плазмы крови

Плазма крови представляет собой ее жидкую часть, остающуюся после удаления форменных элементов. В 1 л плазмы крови человека содержится 900—910 г воды, 65—80 г белка и 20 г низкомолекулярных соединений. Плазма крови тесно связана с тканевой жидкостью, и между ними происходит очень быстрый обмен водой и небольшими молекулами. Это позволяет поддерживать постоянство среды, окружающей все клетки организма, в условиях их меняющейся метаболической активности. В плазме и тканевой жидкости существенно различается только концентрация белков, поскольку крупные белковые молекулы не способны проходить через стенки капилляров.

Белки плазмы крови представляют собой смесь множества разнообразных протеинов, молекулярные массы которых варьируют от 44 000 до 1 300 000 дальтон¹. Больше всего среди них альбуминов (60% от общего количества), α -, β -, γ -глобулинов и фибриногена. Белки плазмы крови выполняют большое количество разнообразных функций:

- питательную (белки являются источником аминокислот);
- транспортную (белки специфически связывают липиды, гормоны и другие биологически активные вещества и неспецифически — катионы);
- гемостатическую (белки участвуют в образовании и растворении тромбов);
- буферную (белки, являясь амфотерными соединениями, способствуют поддержанию постоянного уровня pH крови);
- коллоидно-осмотическую (белки способны эффективно удерживать воду, но не могут проходить через капиллярные стенки, что обеспечивает поддержание водного баланса между кровью и тканевой жидкостью).

Небелковые органические компоненты плазмы крови не принимают непосредственного участия в реализации ее функций. Они просто переносятся кровью, мало влияя на ее свойства. Эта группа веществ включает питательные вещества (глюкозу, липиды, аминокислоты), продукты промежуточного обмена (молочную и пировиноградную кислоты), конечные продукты обмена (мочевину, креатин, билирубин и др.) и биологически активные вещества (витамины, гормоны и др.).

Минеральные компоненты плазмы крови составляют в совокупности около 1% от ее массы. Они представлены, главным образом, электролитами, дающими катионы и анионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , HPO_4^{2-} , HCO_3^-). К этой группе относятся также микроэлементы (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , I^- , F^-), которые более чем на 90% связаны с органическими веществами и не обладают электролитическими свойствами. Минеральные компоненты плазмы создают осмотическое давление, реакцию среды, участвуют в тромбообразовании (Ca^{2+}) и влияют практически на все функции крови.

Важнейшие **физико-химические характеристики плазмы крови** — это ее осмотическое давление, онкотическое давление и реакция среды. Среди разнообразных показателей внутренней среды они занимают одно из главных мест, и их отклонение от оптимального уровня опасно для жизнедеятельности организма.

Осмотическое давление представляет собой силу, благодаря которой вода перемещается через полупроницаемые мембраны клеток из области с низкой концентрацией осмотически активных веществ (электролитов, неэлектролитов, белков) в область с их более высокой концентрацией. Осмотическое давление плазмы крови составляет в норме 5440 мм рт. ст.² Около 80% величины осмотического давления плазмы обусловлено хлоридом натрия (NaCl). Осмотические давления крови, лимфы, внутриклеточной и тканевой жидкостей близки по величине и отличаются относи-

¹ Дальтон — атомная единица массы $\approx 1,660\,540\,2(10) \cdot 10^{-27}$ кг.

² Мм рт. ст. (миллиметр ртутного столба) — внесистемная единица измерения давления, равная $\approx 133,322\,368\,4$ Па; применяется в данном учебнике как допущенная к использованию в области медицины и др.

тельным постоянством. Усиление метаболической активности клеток того или иного органа сопровождается кратковременным возрастанием осмотического давления оттекающей крови, которое достаточно быстро возвращается к исходному уровню.

Онкотическое давление представляет собой часть общего осмотического давления крови и создается белками плазмы. Его величина составляет 25—30 мм рт. ст. и на 80% определяется альбуминами. Несмотря на небольшую абсолютную величину, онкотическое давление играет важную роль в удержании воды в сосудистом русле, образовании лимфы и тканевой жидкости, всасывании воды из кишечника. При болезнях почек, когда с мочой выводятся белки, и при заболеваниях печени, когда снижается синтез альбуминов, онкотическое давление плазмы падает. Это приводит к переходу воды из сосудов в ткани и развитию отеков.

Реакция среды определяется концентрацией в ней ионов водорода (H^+). Концентрацию H^+ принято выражать через показатель рН — отрицательный десятичный логарифм молярной концентрации H^+ :

$$pH = -\lg [H^+].$$

Если рН = 7, то концентрация протонов H^+ равна 10^{-7} моль/л, что соответствует нейтральному раствору чистой воды; в кислых растворах рН < 7; для щелочных растворов характерен рН > 7. рН артериальной крови составляет 7,35—7,45 и является важным гомеостатическим показателем. Сдвиг рН крови на 0,1 за указанные границы приводит к нарушениям в системе дыхания; на 0,2 — в системе кровообращения; на 0,3 — в работе ЦНС. Сдвиг рН крови на 0,4, как правило, несовместим с жизнью.

Основными «мишенями» ионов H^+ в организме являются ферменты и их активность, процессы синтеза и расщепления органических веществ, а также клетки — рецепторы рН. Главным источником H^+ в организме является угольная кислота H_2CO_3 . Она образуется при взаимодействии с водой углекислого газа, который вырабатывается клетками как конечный продукт метаболизма питательных веществ. Кроме того, в процессе обмена аминокислот и фосфолипидов в организме в небольших количествах образуются фосфорная, серная, соляная и другие кислоты.

Постоянство рН внутренней среды организма поддерживается несколькими механизмами: буферными системами плазмы, работой легких и работой почек.

Буферные системы сформированы слабыми кислотами и сопряженными с ними основаниями. Они позволяют противодействовать сдвигам рН при добавлении в небольших количествах сильных кислот или щелочей. В крови присутствуют три основные буферные системы: гидрокарбонатная (связана с угольной кислотой), фосфатная (связана с фосфорной кислотой) и белковая.

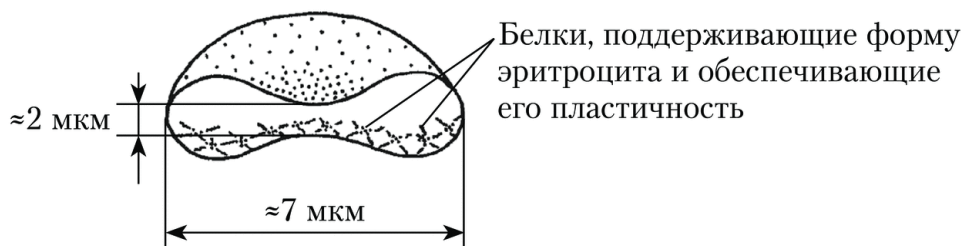
Легкие влияют на рН крови, удаляя избыток CO_2 и, соответственно, уменьшая концентрацию угольной кислоты — основного источника H^+ .

Почки влияют на рН крови медленно, но наиболее эффективно. Они способны выводить из организма как кислоты, так и основания, в результате чего моча может менять свой рН в диапазоне от 4,5 до 8.

4.4. Эритроциты

Эритроциты являются самыми многочисленными и высокоспециализированными клеточными элементами крови. У взрослых мужчин в 1 мл крови содержится в среднем 5,1 млн эритроцитов, а у женщин — 4,6 млн. Основная часть эритроцитов (85%) имеет форму двояковогнутых дисков. Такие клетки называются нормоцитами. Их диаметр составляет 7—8 мкм, толщина в центральной области — около 2 мкм (рис. 4.2, *а*). Оставшиеся 15% эритроцитов могут иметь увеличенный или уменьшенный размер, круглую форму (сфероциты), отростки и др.

а Недеформированный эритроцит (половинка)
в форме двояковогнутого диска



б



Рис. 4.2. Размеры и форма эритроцитов (*а*),
изменение формы эритроцитов при прохождении через капилляры (*б*)

Благодаря своему строению нормоциты оптимально приспособлены к выполнению газотранспортной функции. Поверхность двояковогнутого диска больше, чем поверхность шара такого же объема, а расстояние, которое должны пройти газы от наружной мембраны эритроцита до транспортных белков, — меньше, чем у клеток шаровидной формы. Таким образом, диффузионная поверхность увеличивается, а диффузионное расстояние — уменьшается. Суммарная площадь поверхности всех эритроцитов крови взрослого человека составляет около 3800 м^2 .

Форма эритроцитов и особенности строения мембран обеспечивают им такое свойство, как *пластичность*, т.е. способность к обратимой деформации (изменению формы). Это позволяет эритроцитам успешно проходить по капиллярам, имеющим значительно меньший диаметр (до 2—3 мкм)

и изогнутую форму (рис. 4.2, б). Пластичность эритроцитов связана с присутствием в их мембране белков гликофоринов, а в цитоплазме — белков спектринов, которые тесно взаимодействуют друг с другом. В процессе старения клеток происходит связывание спектрина с гемоглобином цитоплазмы. Это затрудняет нормальное взаимодействие спектрина и гликофоринов, вызывает нарушение формы и пластичности эритроцитов. Из нормоцитов они превращаются в сфероциты, что является одной из причин задержки и разрушения таких клеток в селезенке. Помимо этого, гликофорины мембран эритроцитов придают их наружным поверхностям гидрофильные свойства и создают на них небольшой отрицательный электрический потенциал (ζ -потенциал; «дзета»-потенциал). Благодаря этому эритроциты отталкиваются друг от друга, образуя в плазме устойчивую суспензию.

Уникальность эритроцитов как клеток состоит в том, что в зрелом состоянии они не имеют ядра и цитоплазматических органелл. По этой причине эритроциты не способны к синтезу белков или липидов, а также аэробному окислительному фосфорилированию. Главным источником энергии в зрелых эритроцитах, как и в других клетках, является АТФ. Это вещество необходимо им, в частности, для активного транспорта ионов через мембрану. АТФ в эритроцитах образуется за счет анаэробного (без участия кислорода) окисления глюкозы (гликолиза). Это резко уменьшает собственные потребности красных клеток крови в кислороде, которые составляют не более 2% от всего транспортируемого газа. Другим следствием отсутствия у зрелых эритроцитов ядра и клеточных органелл является возможность размещения дополнительного количества гемоглобина. В зрелом эритроците масса гемоглобина составляет около 98% от массы всех белков цитоплазмы.

Основными функциями эритроцитов являются транспортная, гомеостатическая и защитная. *Транспортная функция* заключается в способности переносить кислород и углекислый газ, питательные вещества (белки и углеводы), биологически активные вещества. *Гомеостатическая функция* эритроцитов обусловлена тем, что содержащийся в них гемоглобин может связывать углекислый газ, снижая тем самым концентрацию в крови угольной кислоты и стабилизируя pH. *Защитная функция* эритроцитов состоит в их участии в процессах свертывания крови, в способности связывать и обезвреживать некоторые токсины, а также в наличии на мембранах специфических антигенов, которые делают эритроциты участниками ряда иммунологических реакций.

Образование эритроцитов (эритропоэз) происходит в кроветворных (гемопоэтических) тканях: желточном мешке у эмбриона, печени и селезенке у плода и в красном костном мозге у ребенка и взрослого человека. Во всех этих органах содержатся полипотентные *стволовые гемопоэтические клетки* — общие предшественники всех клеток крови. Стволовые клетки производят *эритробласты* — специализированные клетки, из которых могут развиваться уже только эритроциты (рис. 4.3).

Эритробласты через ряд промежуточных этапов роста и развития образуют безъядерные *ретикулоциты*, которые выходят в кровь и превраща-

ются через 24–36 ч в зрелые эритроциты. Срок жизни созревших эритроцитов — 3–4 мес., после чего они захватываются и разрушаются клетками фагоцитирующей системы селезенки, красного костного мозга и печени. Способностью разрушать эритроциты обладают не только эти органы, но и большинство тканей организма, что наглядно проявляется при постепенном исчезновении подкожных кровоизлияний («синяков»). Интенсивность эритропоэза и разрушения эритроцитов очень велика: за одну минуту в организме взрослого человека образуется $160 \cdot 10^6$ эритроцитов, а за сутки обновляется около 0,8–1% от их общего количества, которое составляет приблизительно $25 \cdot 10^{12}$ клеток.

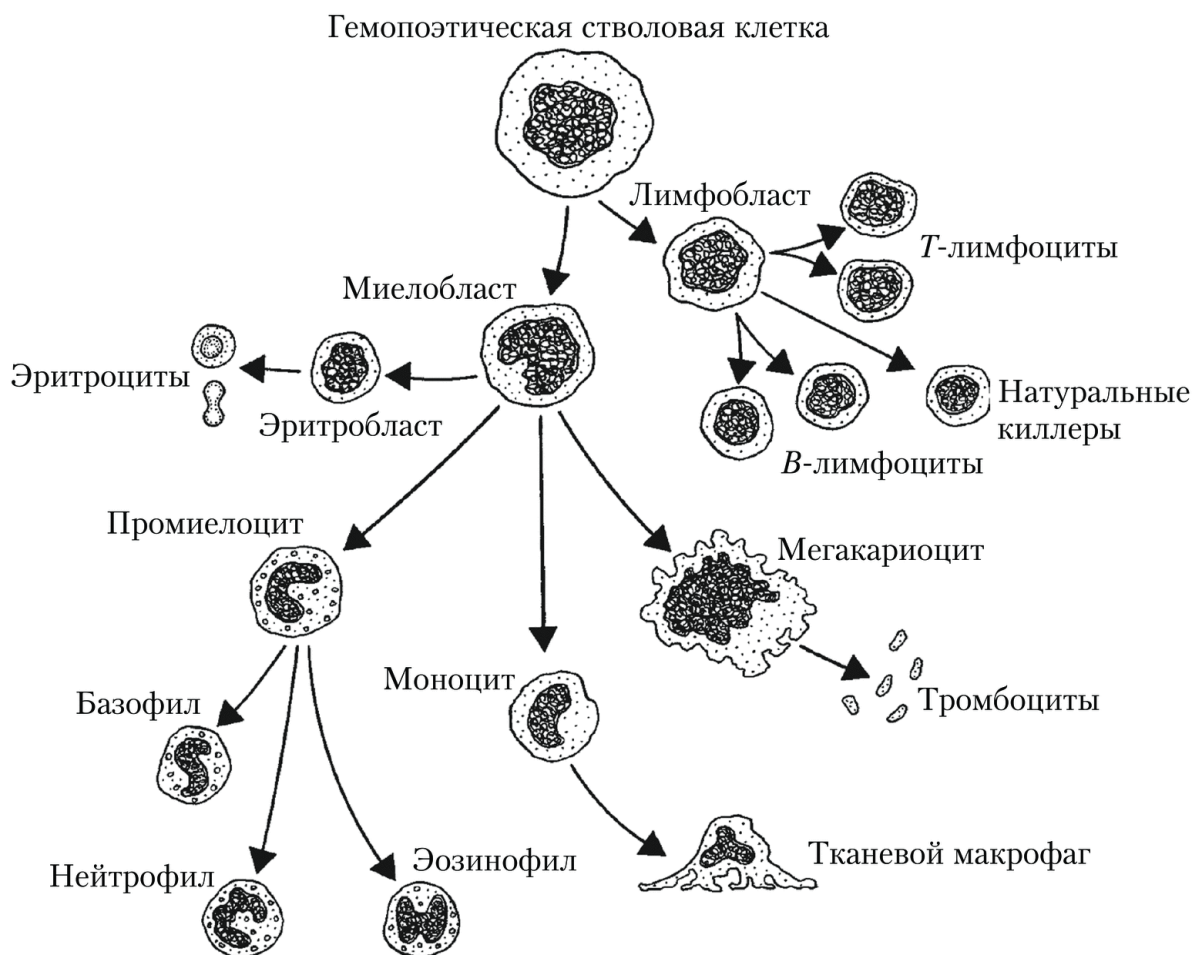


Рис. 4.3. Схема образования форменных элементов крови из стволовой гемопоэтической клетки

Эритропоэз значительно возрастает после кровопотери, при патологическом укорочении жизни эритроцитов, а также при уменьшении количества кислорода, поступающего с вдыхаемым воздухом (например, в условиях высокогорья, когда усиленный эритропоэз является важным фактором адаптации организма человека). Стимулом к ускоренной дифференцировке и размножению предшественников эритроцитов в костном мозге является гликопротеин эритропоэтин. Главную роль в синтезе эритропоэтина играют почки, но в небольших количествах он образуется и в печени. Действие эритропоэтина усиливается многими «классическими» гормонами, например андрогенами, тироксином, гормоном роста. Различие в числе

эритроцитов в крови мужчин и женщин обусловлено тем, что андрогены усиливают синтез эритропоэтина, а эстрогены его тормозят.

В последние годы эритропоэтин получил известность как один из запрещенных видов спортивного допинга. Его введение в организм спортсмена в период тренировок постепенно увеличивает количество эритроцитов в крови. К моменту соревнований такой спортсмен получает преимущество, лучше выполняя физическую работу в условиях ограниченного дыханием поступления кислорода. На сходном принципе основан «кровяной допинг». У спортсмена заранее несколько раз берется кровь и создается банк эритроцитов. Перед соревнованиями эти эритроциты вводятся ему в кровь, что повышает ее кислородную емкость и дает дополнительное преимущество.

Гемоглобин и его соединения, сконцентрированные в цитоплазме эритроцитов, обеспечивают их жизненно важные функции — дыхательную и гомеостатическую. Гемоглобин может успешно работать, только находясь в эритроцитах. В случае разрушения эритроцитов (гемолиза) и появления гемоглобина в плазме он очень быстро связывается с белком гаптоглобином, образуя комплекс, который нейтрализуется клетками фагоцитирующей системы печени и селезенки. Период полувыведения гемоглобина из кровотока составляет около 10 мин. Локализация гемоглобина внутри эритроцита позволяет защитить его от воздействия активных компонентов плазмы, сконцентрировать и создать оптимальные условия для функционирования. Кроме того, гемоглобин сложным образом взаимодействует с мембраной эритроцита и элементами цитоскелета, что способствует повышению его активности.

Молекула гемоглобина состоит из белковой части (глобина), которая включает две пары полипептидных цепей, и небелковой части, состоящей из четырех гемов (рис. 4.4).

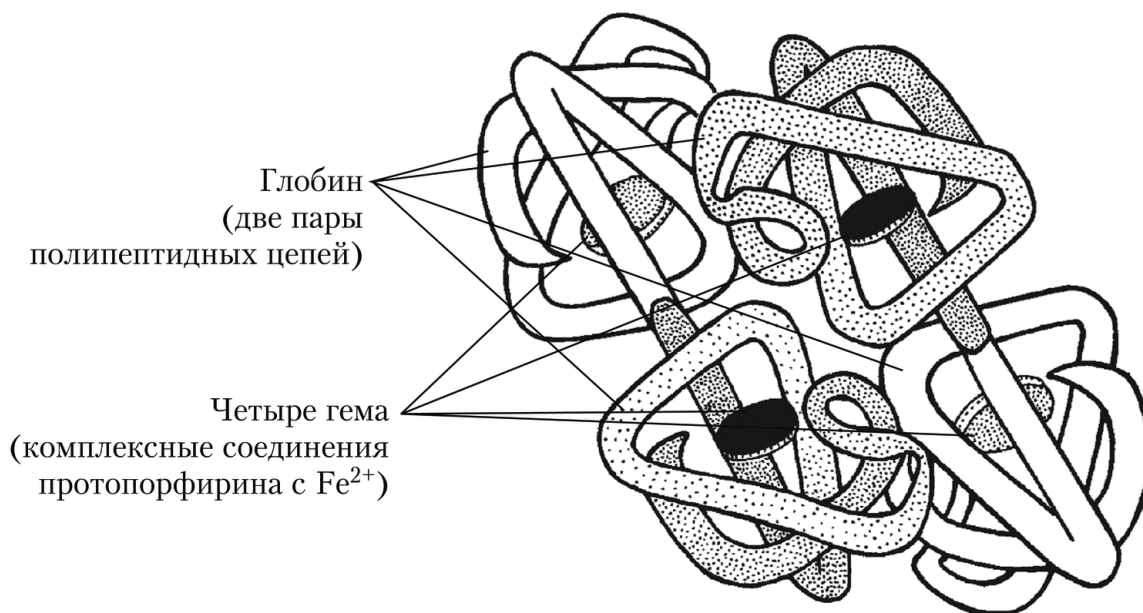


Рис. 4.4. Строение молекулы гемоглобина

Гем представляет собой комплексное соединение протопорфирина с двухвалентным железом. Ион Fe^{2+} обладает способностью обратимо

связываться с кислородом. При этом железо не окисляется и остается двухвалентным. Гемоглобин, связанный с кислородом, называется оксигемоглобином. В артериальной крови содержание оксигемоглобина достигает 96—98% от общего количества гемоглобина (последнее составляет 130—170 г/л у мужчин и 120—150 г/л у женщин).

Вместе с тем, помимо кислорода, гемоглобин связывается с углекислым газом, образуя карбаминогемоглобин. Это свойство гемоглобина обеспечивает один из путей транспорта CO_2 кровью, а также снижает содержание угольной кислоты в плазме, участвуя в механизме поддержания рН крови на оптимальном уровне.

Соединения гемоглобина с кислородом и углекислым газом могут быть отнесены к «физиологическим» в противовес «патологическим» соединениям. Примером патологических соединений является карбоксигемоглобин, который образуется в результате взаимодействия гемоглобина с угарным газом (СО). Карбоксигемоглобин полностью лишен физиологических функций гемоглобина, что приводит к тяжелым отравлениям при поступлении в легкие угарного газа. Другим «патологическим» соединением гемоглобина является метгемоглобин, в котором железо окислено до трехвалентного состояния (Fe^{3+}). Это лишает метгемоглобин способности обратимо связываться с кислородом. Небольшое количество метгемоглобина постоянно присутствует в крови. Перекисные соединения, свободные радикалы и другие окислители увеличивают долю метгемоглобина, антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота) — снижают.

Тяжелые заболевания может вызвать не «дефект» гемоглобина, а его недостаточная концентрация. Патологические состояния, при которых в крови снижается количество гемоглобина, объединены под общим названием «анемия» (малокровие). Анемия может быть связана с острой кровопотерей. После такой кровопотери жидкая часть крови возмещается в течение одних-трех суток, а концентрация эритроцитов восстанавливается до нормы за три-шесть недель. Все это время организм страдает от анемии.

Причиной анемии может быть также нарушение функциональной активности красного костного мозга, связанное с его радиационным или химическим поражением. Такую анемию называют апластической. Репродукция эритроцитов в красном костном мозге может быть сильно замедлена при недостатке витамина B_{12} или фолиевой кислоты, в этом случае формируются слишком крупные красные клетки крови разнообразной формы (мегалобласты). Увеличение размеров не компенсирует замедления репродукции эритроцитов. Этот вид анемии называется мегалобластной анемией.

Анемию может вызвать синтез «дефектного» S-гемоглобина, у которого повреждены β -цепочки. При низкой концентрации кислорода такой гемоглобин кристаллизуется. Кристаллы удлинляют эритроцит и придают ему вид серпа. Нетипичная форма приводит к быстрому разрушению эритроцитов при прохождении через капилляры и развитию анемии, которая получила название «серповидно-клеточная». Этим заболеванием страдают от 0,3 до 1,0% коренных жителей Западной Африки. Внешний вид эритроцитов при различных видах анемии показан на рис. 4.5.



Рис. 4.5. Изменение формы эритроцитов при разных типах анемии

4.5. Тромбоциты

Тромбоциты (кровяные пластинки) являются самыми мелкими клеточными элементами крови. Они представляют собой диски неправильной формы, диаметр которых (в направлении наибольшей длины) равен 1—4 мкм, а толщина — 0,5—0,75 мкм. Образование тромбоцитов происходит в красном костном мозге путем отшнуровывания участков цитоплазмы от гигантских клеток — мегакариоцитов, которые, в свою очередь, происходят от стволовых гемопоэтических клеток. Каждый мегакариоцит способен произвести до 1000 тромбоцитов. Образование кровяных пластинок регулирует гликопротеиновый гормон, синтезируемый в почках и печени, — тромбопоэтин. Процесс образования тромбоцитов показан на рис. 4.3 и 4.6.

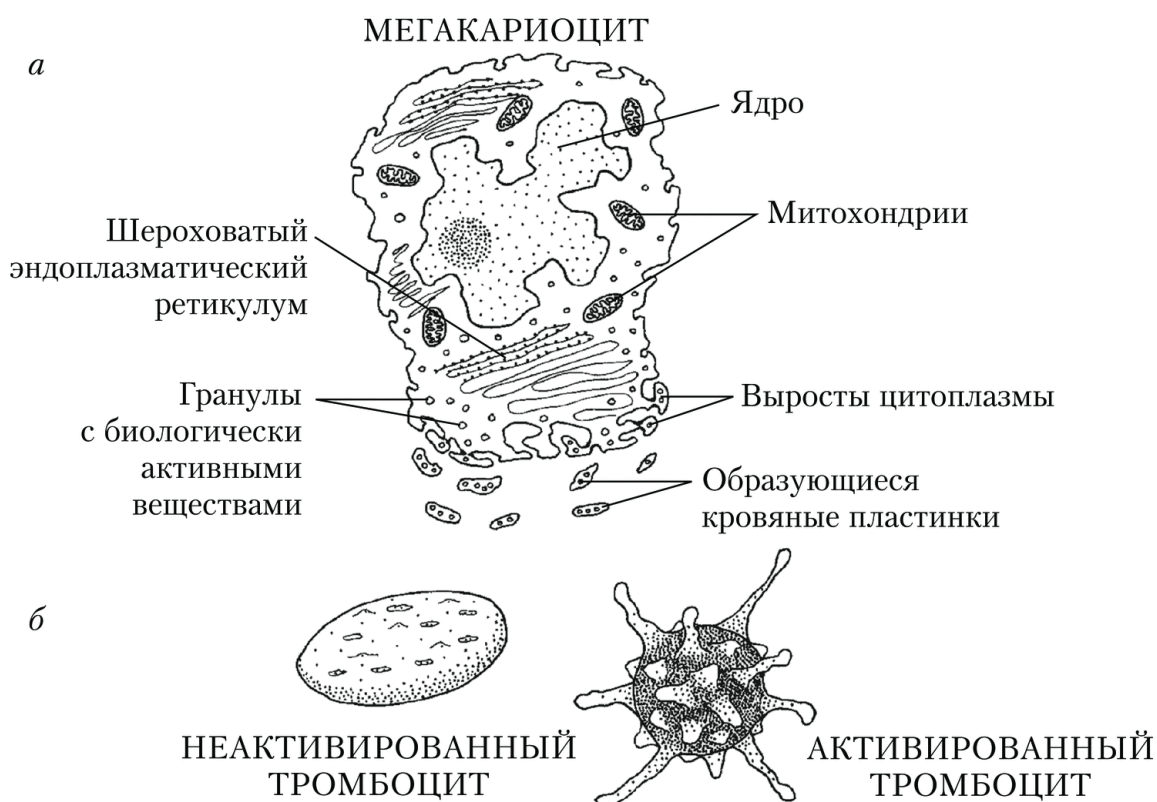


Рис. 4.6. Образование мегакариоцитом красного костного мозга кровяных пластинок — тромбоцитов (а). Изменение формы тромбоцита (трансформация) после его активации (б)

Тромбоциты циркулируют в крови в среднем 10 сут., а затем разрушаются в селезенке, костном мозге и печени. В 1 мкл крови здорового взрослого человека содержится 140—450 тыс. кровяных пластинок. Различий в их количестве у мужчин и женщин не обнаружено. Содержание тромбоцитов в крови здорового человека заметно возрастает после тяжелой физической нагрузки и уменьшается после избыточного употребления алкоголя. Хроническое увеличение количества тромбоцитов в крови (тромбоцитоз) или уменьшение их содержания (тромбоцитопения) могут указывать на развитие серьезных заболеваний: поражений костного мозга, острых вирусных инфекций и нарушений иммунных реакций.

Клеточное строение и свойства тромбоцитов очень необычны.

Несмотря на миниатюрные размеры и отсутствие ядра, тромбоциты имеют **сложное клеточное строение**. Центральная часть тромбоцитов — грануломер — содержит такие органеллы, как митохондрии, гранулы нескольких типов и пузырьки с гликогеном. Гранулы содержат большой набор биологически активных регуляторных веществ, ферментов, а также запас АТФ, АДФ и др. Благодаря митохондриям в тромбоцитах успешно идут процессы как анаэробного, так и аэробного окисления, что обеспечивает их функциональную активность. Примыкающая к мембране часть цитоплазмы тромбоцита называется гиалоплазмой и содержит многочисленные микрофиламенты (актин, миозин, тропомиозин). Последние связаны с мембраной кровяной пластинки, в состав которой входит большое количество рецепторных и транспортных белков.

Тромбоциты обладают рядом **уникальных свойств**, таких как адгезия, агрегация, трансформация и мягкий метаморфоз. *Адгезия* представляет собой прилипание к чужеродной поверхности, например к поврежденной стенке сосуда. Кроме того, кровяные пластинки способны приклеиваться друг к другу (*агрегация*). Адгезия и агрегация проявляются при активации тромбоцитов, которая сопровождается изменением их формы и линейных размеров (*трансформация*) (рис. 4.6, б).

Наконец, в ходе выполнения своих функций кровяные пластинки легко разрушаются, выделяя содержащиеся в них биологически активные вещества. Этот процесс называется *мягким метаморфозом*. Кроме описанных свойств, тромбоциты обладают способностью к амебоидной подвижности и фагоцитозу.

Функции тромбоцитов очень разнообразны, несмотря на миниатюрные размеры. Кровяные пластинки, в первую очередь, принимают активное участие в тромбообразовании, которое предотвращает кровопотерю (*гемостатическая функция*). Кроме того, они доставляют факторы роста сосудистой стенки (*ангиогенетическая функция*), обеспечивают питание эндотелиальных клеток и регенерацию эндотелия (*ангиотрофическая функция*), инициируют процессы восстановления сосудов после их повреждения (*ангиостатическая функция*). При недостатке тромбоцитов в крови увеличивается проницаемость стенок сосудов, а в коже и слизистых оболочках возникают точечные кровоизлияния. Кроме того, возрастает время, необходимое для остановки кровотока из мелких сосудов.

Помимо описанных функций, тромбоциты принимают участие в ряде реакций иммунной системы (например, в запуске воспалительных процессов).

4.6. Система свертывания крови (гемостаз)

Под термином «**гемостаз**» понимают совокупность физиологических процессов, протекающих с участием клеток крови, сосудистой стенки и компонентов плазмы, завершающихся остановкой кровотечения через поврежденный сосуд.

Различают **два основных механизма гемостаза**: первичный и вторичный.

Первичный гемостаз (сосудисто-тромбоцитарный) является начальным этапом всех реакций гемостаза. Он имеет определяющее значение для остановки кровотечения из мелких сосудов с низким уровнем давления крови и небольшой скоростью кровотока. Реакция начинается с кратковременного рефлекторного спазма сосуда, вызванного повреждением его стенки. В дальнейшем спазм поддерживается сосудосуживающими факторами, выделяемыми тромбоцитами (серотонином, адреналином и др.) и клетками поврежденной стенки сосуда (эндотелинами, АДФ и др.). Спазм сосуда значительно уменьшает кровоток, что облегчает адгезию тромбоцитов к поврежденному участку сосудистой ткани.

В процессе адгезии между волокнами соединительной ткани (коллагеном) стенки сосуда и рецепторами мембраны тромбоцита образуются белковые мостики. Эти мостики формирует гликопротеин, который содержится как в стенке сосуда, так и в тромбоцитах, и называется фактором фон Виллебранда. Адгезия тромбоцитов идет параллельно с их активацией, в процессе которой меняется форма кровяных пластинок — они становятся округлыми с шиповидными отростками на поверхности. Активированные тромбоциты приобретают способность сначала к обратимой, а потом — к необратимой агрегации (приклеиванию друг к другу). Запускается этот процесс уже упомянутыми адреналином и АДФ, которые выделяются тромбоцитами и поврежденной стенкой сосуда (рис. 4.7).

В механизме агрегации важную роль играют фермент тромбин, образующийся в небольших количествах в ходе первичного гемостаза, и белок плазмы фибриноген. В результате описанных событий в месте повреждения сосуда образуется тромбоцитарная пробка («белый тромб»), которая уплотняется под действием белка тромбостенина, также выделяемого тромбоцитами и способного сокращаться за счет энергии АТФ.

Процессов первичного гемостаза достаточно для того, чтобы кровотечение из мелких сосудов при их повреждении у здорового человека останавливалось за 1—3 мин. В клинике до 80% тяжелых кровотечений связано с нарушениями первичного гемостаза.

Вторичный гемостаз (плазменно-коагуляционный) является важнейшим защитным механизмом, предохраняющим организм от кровопотери при повреждениях крупных сосудов. Его центральным звеном служит свертыв-

вание крови — каскадный ферментативный процесс, в результате которого растворимый белок плазмы фибриноген превращается в нерастворимый белок фибрин. Соединения, способствующие вторичному гемостазу, получили название факторов свертывания (прокоагулянтов), а противодействующие ему — ингибиторов свертывания (антикоагулянтов).

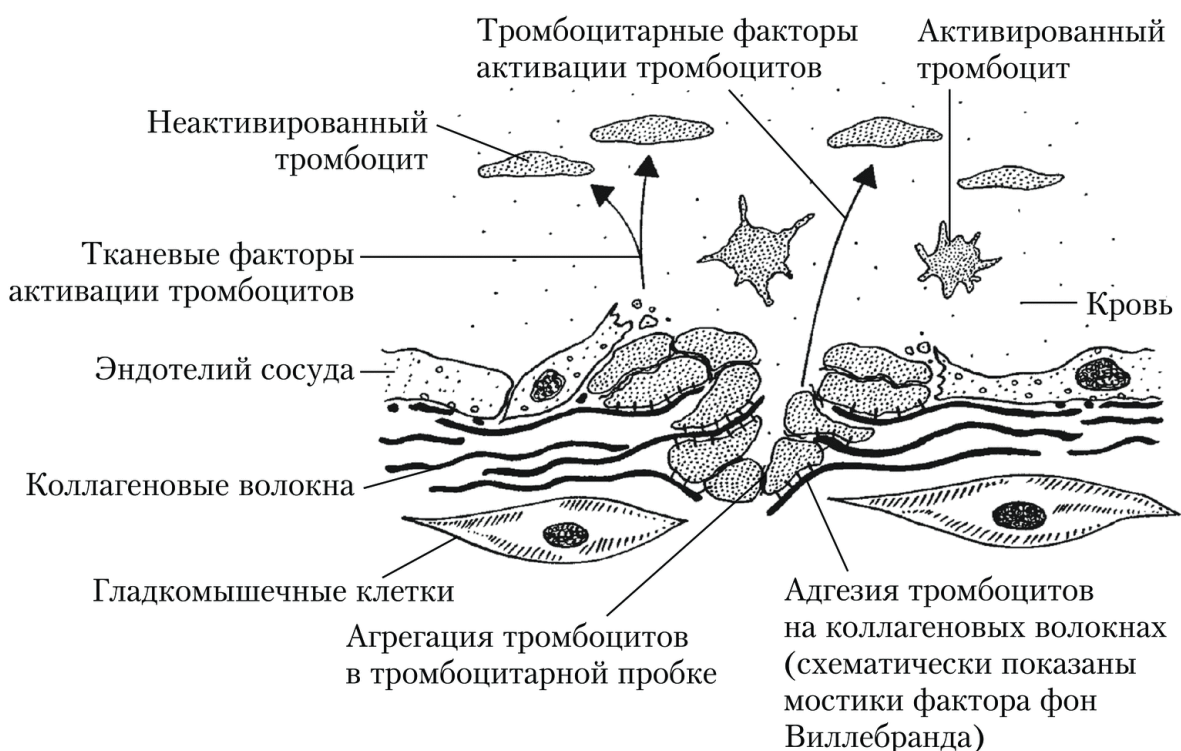


Рис. 4.7. Образование тромбоцитарной пробки (белого тромба) у места повреждения сосуда

На сегодняшний день обнаружено 13 факторов свертывания. Большинство из них является белками плазмы крови (глобулинами), которые синтезируются печенью и эндотелием сосудов. Эти белки способны из неактивной формы последовательно переходить в состояние активных ферментов. При этом процесс вторичного гемостаза организован так, что после своего включения очередной фермент запускает следующее звено каскада реакций. Большинство таких реакций протекает на фосфолипидных мембранных матрицах клеток крови и поврежденных стенок сосудов. Эти процессы идут особенно быстро и эффективно.

Выделяется **три фазы процесса свертывания**:

1) **образование тромбокиназы** (активатора протромбина). Происходит с участием тромбоцитов, клеток сосудистой стенки и ионов Ca^{2+} . Если в процессе участвуют тканевые факторы (тромбопластин), то принято говорить о внешнем механизме запуска вторичного гемостаза, а если плазменные и клеточные (калликреин) — о внутреннем механизме запуска;

2) образование под воздействием тромбокиназы фермента тромбина из неактивного предшественника протромбина;

3) поэтапное превращение под действием тромбина растворимого белка фибриногена в нерастворимый фибрин. На первом этапе тромбин отщепляет от фибриногена фибринопептиды. Оставшиеся фрагменты фибриногена

соединяются между собой, образуя растворимый фибрин-полимер (нестабилизированный фибрин). Наконец, активированный тромбином фибринстабилизирующий фактор переводит фибрин-полимер в нерастворимую форму (стабилизированный фибрин). Схема процесса показана на рис. 4.8.

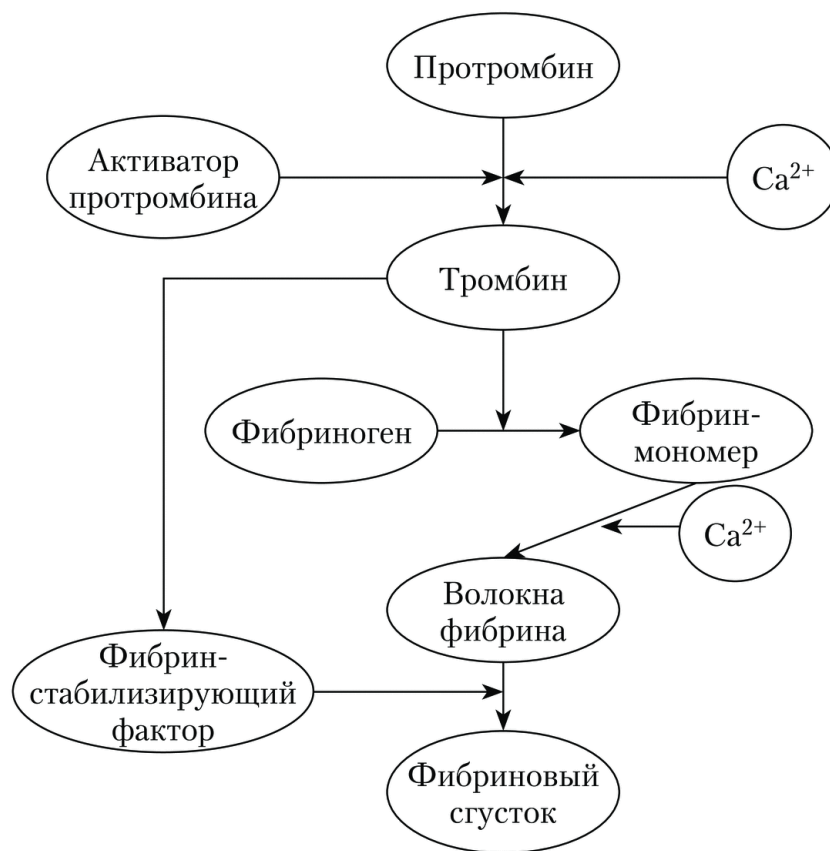


Рис. 4.8. Последовательность процессов, приводящих к образованию фибринового сгустка

В результате описанных процессов образуется сеть из фибриновых волокон, прикрепленных к стенкам поврежденного сосуда. Эта сеть задерживает форменные элементы крови (эритроциты, лейкоциты), в совокупности образуя структуру, которая называется «красный тромб». Эритроцит, захваченный нитями фибрина, изображен на рис. 4.9.

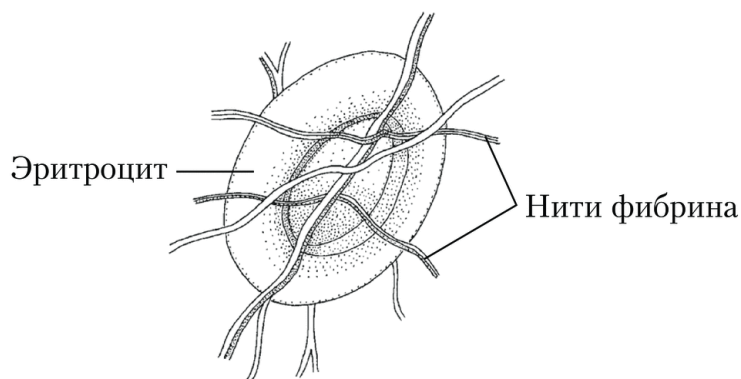


Рис. 4.9. Эритроцит, захваченный нитями фибрина при образовании красного тромба (рисунок на основе электронно-микроскопической фотографии)

Красный тромб подвергается уплотнению (ретракции), происходящему за счет сокращения белка тромбостенина. Ретракция сопряжена с расходом АТФ. Тромбостенин и АТФ поступают в красный тромб из разрушенных тромбоцитов, которые, таким образом, участвуют в завершающих этапах тромбообразования. Красный тромб стягивает края раны и надежно перекрывает кровоток через поврежденный сосуд до окончания регенерации тканей его стенки. Последовательность событий, происходящих в сосуде после повреждения его стенки, изображена на рис. 4.10.



Рис. 4.10. Три основные фазы процесса свертывания крови (сверху вниз)

Активность факторов свертывания крови организм контролирует с помощью системы ингибиторов, способных предотвращать или замедлять тромбообразование. Эти ингибиторы могут самостоятельно синтезироваться в организме (антитромбин III, антитромбин II, гепарин, протеин C) или образовываться в процессе свертывания (антитромбин I, антитромбин IV). Кроме того, мощной противосвертывающей активностью обладают клетки эндотелиальной выстилки сосудов. Эндотелиоциты производят такие ингибиторы свертывания, как антитромбин III, антитромбин II, гепарин и тромбомодулин, а также ингибиторы адгезии и агрегации тромбоцитов — простациклины. Баланс активаторов и ингибиторов свертывания позволяет организму поддерживать кровь в жидком состоянии, сохраняя при этом способность быстро реагировать на угрозу кровопотери.

4.7. Система фибринолиза

Фибринолиз — это совокупность физиологических процессов, завершающихся расщеплением нитей фибрина, разрушением тромба и восстановлением просвета сосуда. Процессы протекают с участием клеток крови, тканей и компонентов плазмы. Центральное место в системе фибринолиза

занимает фермент плазмин (фибринолизин). Он образуется из неактивного глобулина плазмы — пламиногена (синтезируется в печени) под воздействием активаторов из тканей или крови (плазминокиназ). Активаторы пламиногена бывают прямого и непрямого действия. Первые непосредственно переводят пламиноген в плазмин (фосфатазы, трипсин, урокиназа); вторые находятся в плазме в неактивном состоянии и сами нуждаются в активации.

Пламиноген подвергается активации главным образом внутри тромба, где он зафиксирован на нитях фибрина. Образующийся плазмин разрушает фибриновый «скелет» тромба, отщепляя от него растворимые пептидные фрагменты. Эти «обломки» тормозят действие тромбина, препятствуя дополнительному росту тромба (рис. 4.11).

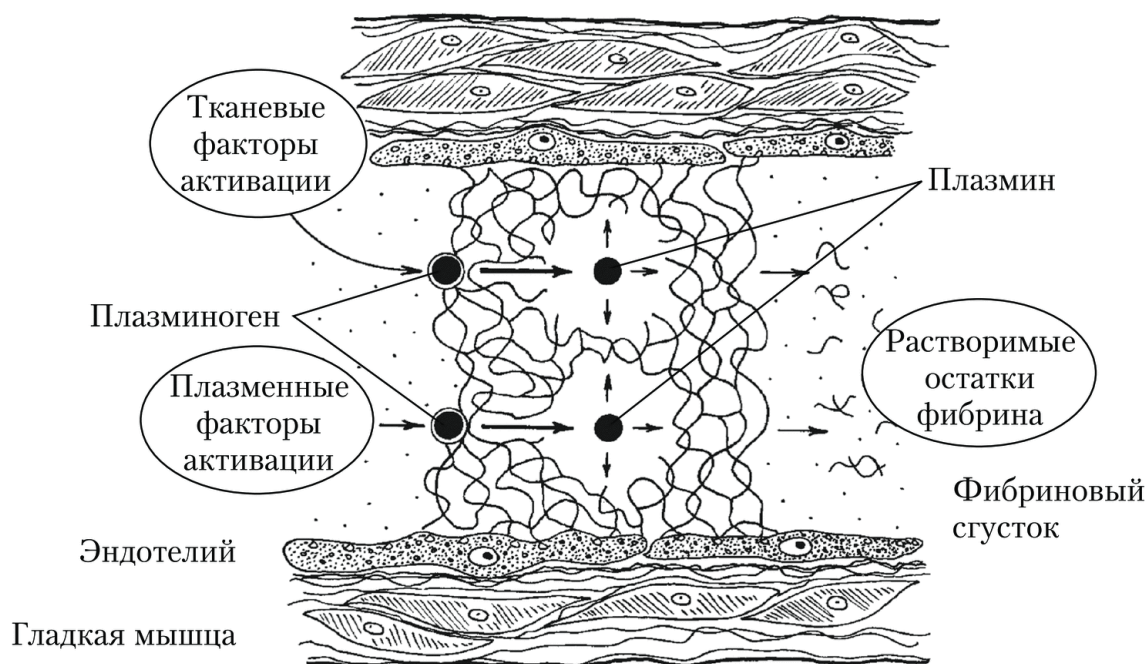


Рис. 4.11. Процесс фибринолиза. Образование плазмина под влиянием тканевых и плазменных факторов и разрушение им фибринового сгустка

Помимо фибрина, плазмин способен расщеплять и другие факторы гемостаза (например, фибриноген), что позволяет ему не только лизировать тромбы, но и уменьшает способность крови к свертыванию. В организме человека активаторы системы фибринолиза, как и системы гемостаза, уравниваются ингибиторами. Главным ингибитором фибринолиза является α_2 -антиплазмин, угнетающий превращение пламиногена в плазмин.

Следует отметить, что фибрин разрушается и без участия плазмина, например, его способны фагоцитировать лейкоциты. Кроме того, нестабилизированный фибрин может быть растворен комплексами гепарина с белками крови. Этот механизм называется *неферментативным фибринолизом*.

Гепарин является одним из самых мощных противосвертывающих агентов, производимых самим организмом. По своей химической природе он представляет собой полисахарид, легко образующий комплексные соединения. Комплекс гепарина с антитромбином III в тысячи раз повышает активность антитромбина как ингибитора тромбина и, следовательно, пре-

дотвращает тромбообразование. Гепарин вырабатывается главным образом тучными клетками соединительной ткани, которые близки к базофильным лейкоцитам крови. Тучные клетки во множестве представлены в легких и печени, где они окружают капиллярные сосуды. Выделяемый ими гепарин предотвращает образование микроскопических сгустков крови. Гепарин широко используется в клинической практике. Введение небольших доз гепарина (0,5—1,0 мг на 1 кг массы тела) увеличивает время свертывания с 6 до 30 мин и более. Действие гепарина начинается немедленно и длится до 4 ч, после чего он разрушается ферментом гепариназой.

В крови даже в отсутствие повреждения сосудов постоянно происходит превращение небольшого количества фибриногена в фибрин, т.е. возникают предпосылки к тромбозу сосудов. К счастью, этот процесс уравнивается непрерывно протекающим фибринолизом. Лишь в тех случаях, когда свертывающая система дополнительно стимулируется в результате травмирования тканей, гемостаз начинает преобладать над фибринолизом, и происходит локальное свертывание крови.

Сложность и многофакторность системы свертывания крови определяют разнообразие причин, приводящих к ее повреждениям. Почти все факторы свертывания крови синтезируются печенью, и ее заболевания отражаются на их производстве. Поэтому при гепатите или циррозе печени обычным осложнением бывает повышенная кровоточивость.

Другой причиной угнетения системы свертывания может быть дефицит витамина К, который вырабатывается бактериями кишечника и всасывается вместе с жирами. Витамин К участвует в синтезе пяти факторов системы свертывания. Избыточный прием антибиотиков может уничтожить кишечную микрофлору и остановить синтез витамина К, а недостаток желчи (при болезнях печени, закупорке желчных протоков и др.) может заблокировать всасывание жиров и поступление витамина К в организм.

Повреждение системы свертывания может быть вызвано генетическими нарушениями. Такие заболевания называются гемофилиями. В 85% случаев гемофилия связана с аномалией или дефицитом фактора VIII, который передается женской X-хромосомой. Так как у женщин две X-хромосомы, а дефектна только одна, то гемофилия у них практически не встречается. Такие женщины являются носителями гемофилии, которая проявляется у половины ее мужских потомков, а половина женских потомков станет носителями. Этот тип гемофилии называется классической гемофилией. В США ею поражен примерно один из 10 000 мужчин. Единственным эффективным методом лечения гемофилии является инъекция очищенного фактора VIII. Его стоимость очень высока, так как единственным источником является человеческая кровь, где этот фактор содержится в чрезвычайно малых количествах.

4.8. Лейкоциты

Лейкоциты, или белые кровяные тельца, — это клетки крови диаметром 4—20 мкм, имеющие ядра и не содержащие гемоглобина. В 1 мм³ крови здорового взрослого человека содержится от 4000 до 10 000 лейкоцитов.

В отличие от эритроцитов, содержание которых в крови в норме не подвержено большим колебаниям, численность лейкоцитов существенно меняется в зависимости от времени суток и функционального состояния организма. Если содержание лейкоцитов в 1 мм^3 крови превышает 10 000 клеток, то говорят о лейкоцитозе; если их число ниже 4000 — о лейкопении. Как и лейкоцитоз, так и лейкопения свидетельствуют о развитии в организме патологических процессов. При этом существенно, что в крови человека циркулирует менее 20% от общего числа лейкоцитов. Более 50% белых кровяных телец находится в межклеточном пространстве (в тканях), а около 30% — в красном костном мозге.

Лейкоциты не являются однородной совокупностью клеток. На основании особенностей строения, происхождения и выполняемых в организме функций они могут быть разделены на **три группы**: гранулоциты, моноциты и лимфоциты.

Гранулоциты получили свое название из-за присутствия в их цитоплазме многочисленных гранул, которые выявляются на гистологических препаратах при окрашивании разными красителями. Все гранулоциты образуются в костном мозге из миелоцитов (последние происходят от гемопоэтических стволовых клеток) и потому называются клетками миелоидного ряда (см. рис. 4.3).

На гранулоциты приходится около 60% от общего числа лейкоцитов крови. Срок жизни этих клеток составляет от 12 до 72 ч. В зависимости от окрашивания (оно отражает особенности химического состава цитоплазмы и ядра) гранулоциты делятся на нейтрофильные, эозинофильные и базофильные.

Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы) в норме являются самыми многочисленными из лейкоцитов. Они имеют клеточные ядра сложной формы, находятся в кровяном русле 6—8 ч, после чего мигрируют в слизистые оболочки. Миграция происходит благодаря их способностям к амёбoidным движениям и проникновению через стенки капилляров. В крови только половина нейтрофильных гранулоцитов находится в движении, другая половина — прилипает к стенкам сосудов благодаря способности к адгезии. Эти клетки быстро «мобилизуются» при стрессовых ситуациях или инфекционных заболеваниях. Нейтрофилы являются основными фагоцитирующими клетками крови. Они захватывают бактерии, вирусы и продукты распада тканей, разрушая их своими лизосомальными ферментами. Схема процесса фагоцитоза представлена на рис. 4.12.

Эти способности с успехом реализуются в очаге воспаления. Образующийся в очаге воспаления гной состоит главным образом из нейтрофилов и их остатков. Помимо фагоцитоза, нейтрофилы способны вырабатывать белки системы комплемента, бактерицидные (лизоцим) и противовирусные (интерферон) вещества, а также участвовать в остановке кровотечения и лизисе тромбов.

Эозинофильные гранулоциты (эозинофилы) составляют около 2—4% всех лейкоцитов крови. Их клетки имеют ядро с двумя «лопастями» и крупные гранулы, состоящие из аминокислот, белков и липидов. Эозинофилы обладают способностью к фагоцитозу, однако их основная защитная функ-

ция — борьба с нефагоцитируемыми паразитами (личинками гельминтов и ленточных червей). Вместе с системой комплемента, иммуноглобулинами и тучными клетками эозинофилы образуют комплексы, способные не только распознавать, но и разрушать хорошо защищенные личинки паразитов. Помимо этого, эозинофильные гранулоциты способны секретировать ферменты, инактивирующие гистамин, что помогает удерживать на оптимальном уровне развитие аллергических реакций.



Рис. 4.12. Схематическое изображение этапов фагоцитоза, осуществляемого нейтрофилами и макрофагами

Базофильные гранулоциты (базофилы) составляют не более 1% всех лейкоцитов крови. Их клетки имеют S-образное ядро и гранулы, содержащие гепарин, гистамин и серотонин. Базофилы продуцируют вещества, привлекающие нейтрофилы и эозинофилы (хемокины), влияют на воспалительные реакции (гистамин), проницаемость капилляров (гистамин и серотонин), а также свертываемость крови (гепарин). Выход нейтрофилов и моноцитов из капилляра и их движение в направлении источника хемокинов показаны на рис. 4.13.

Моноциты — самые крупные из белых кровяных телец. На их долю приходится 4—8% от общего числа лейкоцитов. Моноциты не содержат гранул в цитоплазме и поэтому относятся к агранулоцитам. Ядра этих клеток имеют бобовидную форму и отличаются большими размерами. Образуются моноциты в костном мозге независимо от гранулоцитов. В кровь моноциты выходят незрелыми, но уже способными к фагоцитозу, цирку-

лируют двое-трое суток, после чего мигрируют в ткани, где превращаются в тканевые макрофаги. У макрофагов ярко выражена способность к фагоцитозу, чему способствуют многочисленные лизосомы и митохондрии, присутствующие в их цитоплазме.



Рис. 4.13. Выход нейтрофилов и моноцитов из капилляра через расширившиеся поры и движение к источнику хемокинов (сигналов для хемотаксиса, произведенных базофилом)

Моноциты вырабатывают антибактериальные (цитотоксины) и анти-вирусные (интерфероны) вещества, а также многочисленные цитокины и факторы роста тканей стенок сосудов. Около очага воспаления моноциты могут активно делиться. Вокруг инородных тел моноциты образуют плотное скопление («барьерный вал»). Эти клетки всегда присутствуют в лимфатических узлах, синусах альвеол, печени, селезенки и костного мозга. Расположение моноцитов в синусах печени показано на рис. 4.14.

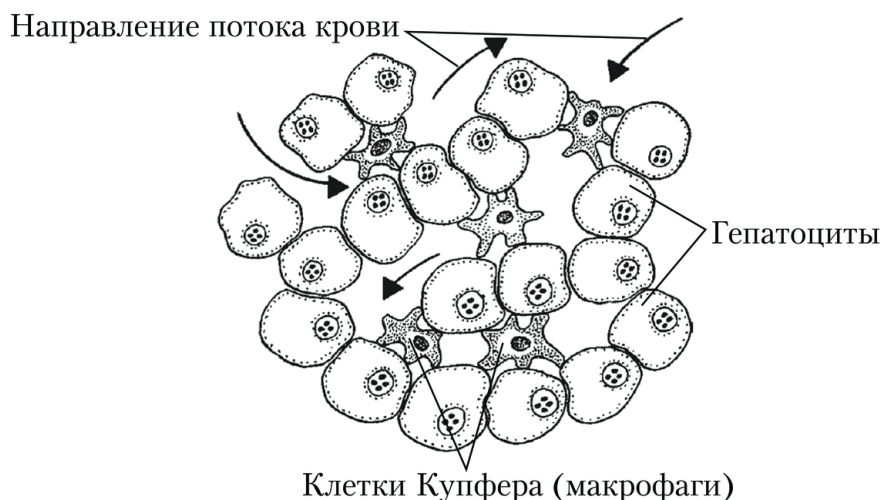


Рис. 4.14. Макрофаги в синусоидах печени (клетки Купфера) содействуют очистке крови, поступившей из тонкого кишечника

Лимфоциты составляют около 30% от всех циркулирующих в крови лейкоцитов. Это клетки небольших размеров, имеющие крупные круглые ядра и небольшой ободок цитоплазмы вокруг них. В цитоплазме лимфоцитов отсутствуют гранулы, что позволяет отнести их к агранулоцитам. Уже на ранней стадии развития стволовых гемопоэтических клеток красного костного мозга клетки — предшественницы лимфоцитов отделяются от миелоцитов (см. рис. 4.3). В дальнейшем они образуют три группы, дающие начало *T*-лимфоцитам, *B*-лимфоцитам и натуральным киллерам.

T-лимфоциты созревают и окончательно дифференцируются в тимусе (вилочковой железе). На долю этих клеток приходится 60—80% от общего числа лимфоцитов.

B-лимфоциты начинают созревать в красном костном мозге, а завершают — в периферических лимфоидных органах: лимфатических узлах, миндалинах, селезенке, стенке кишечника и др. В периферических лимфоидных органах может происходить их интенсивное деление. На долю этих клеток приходится около 15—20% от общего числа лимфоцитов. Еще около 10% приходится на *натуральные киллеры*.

Лимфоциты и незрелая часть моноцитов способны свободно перемещаться между кровью, тканевой жидкостью и лимфой. Этот процесс называется рециркуляцией. Он приводит к тому, что в лимфе содержатся почти исключительно лимфоциты (более 90% от общего числа клеток).

Функции различных групп лимфоцитов будут детально рассматриваться в гл. 6, посвященной иммунитету.

Резюме

1. Система крови включает собственно кровь (жидкую соединительную ткань), а также совокупность органов, обеспечивающих процессы кроветворения и кроверазрушения, синтеза белков плазмы, доставки в кровь воды и электролитов, поддержания оптимального состава крови.

2. Плазма крови состоит из воды (около 90%), белков (около 8%), низкомолекулярных органических соединений (около 1%) и минеральных компонентов (около 1%). Белки плазмы крови выполняют питательную, транспортную, гомеостатическую, буферную, коллоидно-осмотическую и защитную функции. Их основным источником является печень.

3. Газотранспортная функция крови связана с эритроцитами и содержащимся в них белком гемоглобином. Эритроциты образуются в печени, селезенке (у плода) и красном костном мозге (у взрослых людей), циркулируют около 110 дней и удаляются из кровотока селезенкой, красным костным мозгом и печенью. Форма эритроцитов способствует их эффективному функционированию.

4. Самые маленькие форменные элементы крови — тромбоциты — образуются в красном костном мозге клетками мегакариоцитами. Под воздействием тканевых факторов и факторов плазмы тромбоциты способны активироваться, приобретая способность к адгезии, агрегации, трансформации и мягкому метаморфозу. Эти способности реализуются в ходе выполнения

тромбоцитами основной функции — остановки кровотечений из поврежденных сосудов (гемостаз).

5. Гемостаз протекает с участием клеток крови, клеток сосудистой стенки и компонентов плазмы. Первичный гемостаз завершается образованием тромбоцитарной пробки в стенке поврежденного сосуда. Вторичный гемостаз завершается образованием прочного фибринового сгустка, способного перекрыть крупные сосуды.

6. Растворение тромбов и восстановление кровотока через затромбированные сосуды обеспечивает система фибринолиза. Фибринолиз инициируется тканевыми, клеточными и плазменными факторами, протекает с участием фермента плазмина и завершается разрушением фибринового сгустка на растворимые фрагменты.

7. Лейкоциты отличаются по строению, происхождению и особенностям функционирования, но все они произошли от гемопоэтических стволовых клеток и участвуют в реализации защитных функций крови.

8. Лейкоциты имеют ядра, многие — обладают способностью к фагоцитозу, амебоидной подвижности, хемотаксису и синтезу биологически активных веществ.

Ключевые слова

Система крови, плазма, форменные элементы, кроветворение, кровопотеря, эритроцит, гемоглобин, анемия, эритропоэз, тромбоцит, мегакариоцит, адгезия, агрегация, трансформация, метаморфоз, гемостаз, белый тромб, тромбин, фибрин, ретракция сгустка, красный тромб, плазмин, фибринолиз, антикоагулянты, гемофилия, лейкоциты, гранулоциты, моноциты, лимфоциты, фагоцитоз, хемотаксис, рециркуляция, лейкоз.

The system of blood, plasm, formed elements, hemopoiesis, hemorrhage, erythrocyte, hemoglobin, anemia, erythropoiesis, platelet, megakaryocyte, adhesion, aggregation, transformation, metamorphosis, hemostasis, white thrombus, thrombin, fibrin, clot retraction, red thrombus, plasmin, fibrinolysis, anticoagulants, hemophilia, leukocytes, granulocytes, monocytes, lymphocytes, phagocytosis, chemotaxis, recirculation, leukemia.

Контрольные вопросы и задания

1. Что включает в себя понятие «система крови»?
2. Какие функции выполняет кровь в организме? Какой объем она занимает?
3. Что такое плазма крови и каков ее состав?
4. Какие группы белков присутствуют в плазме крови?
5. Какие функции выполняют белки плазмы?
6. Что такое осмотическое и онкотическое давление крови, и какие факторы его определяют?
7. Какие механизмы поддерживают рН крови на постоянном уровне?
8. Какие форменные элементы и в каких соотношениях присутствуют в крови?
9. Какое значение имеет форма эритроцитов для выполнения их функций? Как она поддерживается?
10. Каковы жизненный цикл и время жизни эритроцитов?
11. Какие функции в системе крови выполняет селезенка?
12. Какие преимущества дает локализация гемоглобина в эритроцитах?

13. Какова структура гемоглобина? Какие соединения образует гемоглобин?
14. Что такое анемия? Какие виды анемии встречаются у людей?
15. Где и как образуются тромбоциты и каков их жизненный цикл?
16. Что такое первичный гемостаз? Перечислите его основные этапы.
17. Что такое вторичный гемостаз? Перечислите его основные этапы.
18. Что такое ингибиторы свертывания крови? Какие функции они выполняют?
19. Как устроена и какие функции выполняет система фибринолиза?
20. Какие нарушения системы гемостаза встречаются у людей?
21. Перечислите основные группы лейкоцитов. Каково их происхождение?
22. Какие функции выполняют гранулярные лейкоциты?
23. Какие функции выполняют агранулярные лейкоциты?
24. Что такое рециркуляция?
25. Что такое гемоцитопоз? Какую роль в гемоцитопозе играют красный костный мозг, тимус, селезенка, лимфатические узлы, почки и легкие?

Темы для докладов и рефератов

1. Внутренняя среда организма, ее составные элементы и механизмы поддержания постоянства.
2. Молекулярные механизмы формирования и поддержания формы эритроцитов.
3. Механизм эритропоэза и факторы, регулирующие его интенсивность.
4. Участие эндотелиальных клеток в регуляции процессов гемостаза и фибринолиза.
5. Активация тромбоцитов. Факторы активации. Значение активации для гемостаза.
6. Гемофилии. Причины их возникновения. Способы лечения.
7. Механизмы лейкоцитарного фагоцитоза. Лейкоциты, обладающие фагоцитарной активностью.
8. Хемотаксис в организме человека: механизм, распространение, значение.
9. Медицинские пиявки. Физиологические механизмы их лечебного действия.
10. Гепарин: механизм действия и медицинское применение.

Аналитические задачи

1. На прогулке в лесу вы сильно ушибли ногу. Ушибленное место сначала покраснело, а затем посинело. Синяк через некоторое время позеленел, потом пожелтел и, наконец, пропал. Какие процессы и в какой последовательности происходили при этом в организме?
2. Во время столярных работ вам в палец впиалась заноза. Вы сумели ее извлечь, но не имели возможности простерилизовать ранку. Опишите возможные варианты развития событий и механизмы, их определяющие.
3. Вы случайно порезали палец и приложили к ране лист подорожника. Кровотечение очень быстро остановилось. Предположите, какие этапы процесса тромбообразования ускорил подорожник.
4. Альпинисты провели в горах неделю, а сразу после возвращения на равнину им сделали анализы крови. Количество каких форменных элементов у них возросло и почему?
5. Осуществляя забор крови на анализ, медсестра добавляет в нее раствор соли лимонной кислоты (цитрат). С какой целью это делается? Что делает цитрат с кровью?
6. Эозинофилы успешно уничтожают хорошо защищенные личинки паразитических червей. Какой механизм они при этом используют?

7. Эритроциты существуют в кровотоке около 100 дней и затем заменяются новыми. Что происходит с «устаревшими» эритроцитами? Какие отличия имеют «старые» эритроциты по сравнению с «молодыми»?

8. Эндотелиальные клетки стенки кровеносных сосудов обладают широким спектром функций. Каким образом клетки эндотелия участвуют в сопряжении процессов гемостаза и фибринолиза?

9. Мегакариоциты имеют очень большие ядра. Как это связано с их функциями?

10. Тромбоциты называют кровяными пластинками. Почему их не называют клетками? Какие органеллы присутствуют в их цитоплазме, и какие функции они выполняют?

11. Печень относят к кроветворным органам. Как печень участвует в кроветворении? Какой компонент крови она производит?

12. Многие люди живут без селезенки. Как их организмы адаптируются к ее отсутствию?

Глава 5

ИММУНИТЕТ

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- особенности врожденного и приобретенного иммунитета, его гуморальные и клеточные составляющие;

уметь

- находить аналогии в деятельности иммунной и нервной систем;
- понимать механизм формирования «иммунологической памяти»;

владеть

- подходами к анализу причин возможных нарушений иммунитета, последствий таких нарушений, механизмов искусственной иммунизации.

5.1. Общие положения

Иммунитет обычно определяют как устойчивость к инфекции (имеются в виду, прежде всего, бактерии и вирусы). В более широком смысле его можно рассматривать как способность организма к защите от проникших внутрь чужеродных веществ. Для таких веществ в иммунологии принят термин «антигены».

Источниками антигенов являются, в первую очередь, вирусные частицы и живые клетки, причем клетки не только бактерий, но и простейших, грибов, паразитических червей, трансплантированных органов (рис. 5.1).

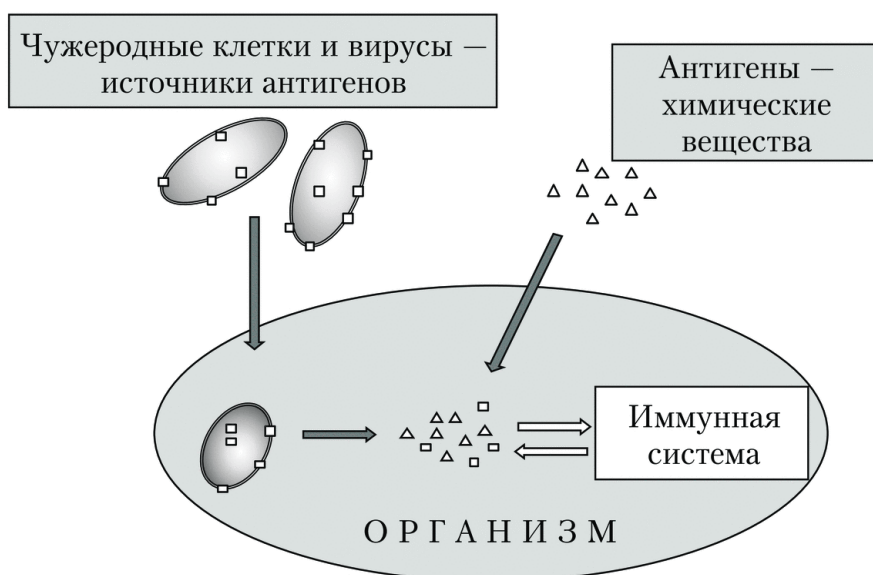


Рис. 5.1. Иммунная система нашего организма и источники чужеродных веществ — антигенов

Антигенами могут быть также органические и неорганические соединения, попавшие в организм в молекулярной форме (аллергены пищи, лекарственные препараты, яды насекомых и др.).

Антигены сами по себе способны представлять опасность для органов и тканей. Но все же в первую очередь иммунная система воспринимает их как «метки» чужеродных клеток. Реакция на антигены является началом длинной цепи событий, приводящей в конечном счете к устранению инфекции.

Основные свойства иммунной системы следующие:

- способность реагировать на гигантское разнообразие антигенов (и при этом не «обращать внимания» на сходные с ними собственные молекулы организма);

- способность запускать и усиливать реакцию на антиген в ограниченный период времени (иначе инфекция победит, и заболевание приведет к гибели человека);

- способность «запоминать» антигены, однажды попавшие в организм, и при повторном проникновении реагировать на них быстрее и интенсивнее.

Следует упомянуть также, что иммунная система играет роль «мусорщика», утилизируя погибшие либо постаревшие клетки. Кроме того, она контролирует состояние большинства тканей нашего тела, уничтожая мутировавшие и (или) ставшие на путь онкологического перерождения клетки.

Наконец, иммунная система, наряду с нервной и эндокринной, является членом «регуляторной триады», обеспечивающей целостность организма, его способность к эффективной адаптации и выживанию. Взаимодействие членов этой триады осуществляется за счет того, что многие гормоны и медиаторы влияют на функции иммунной системы, а цитокины и антитела (вещества, продуцируемые иммунными клетками) способны серьезно изменять состояние мозга и эндокринных желез.

Иммунитет принято делить на врожденный и приобретенный.

В случае **врожденного (естественного) иммунитета** имеются в виду механизмы, изначально присущие иммунной системе того или иного биологического вида (в том числе человека). Врожденный иммунитет очень быстро реагирует на появление антигена (в течение минут и часов).

Врожденный иммунитет делится на гуморальный и клеточный.

Врожденный гуморальный иммунитет обеспечивают различные соединения в основном белковой природы:

- лизоцим (мурамидаза) — фермент, способный разрушать клеточную стенку многих бактерий; присутствует, например, в слюне и слезной жидкости; С-реактивный белок, «метящий» пневмококки;

- система комплемента — группа белков плазмы крови, при активации которой в оболочке чужеродной клетки формируются поры, вызывающие в итоге ее гибель;

- интерфероны — вещества, вырабатываемые клетками организма в ответ на вирусную инфекцию и способные блокировать размножение вируса.

Компонентами **врожденного клеточного иммунитета** являются фагоциты крови, макрофаги (фагоциты ряда органов), натуральные киллеры, тучные клетки, дендритные клетки.

Приобретенный иммунитет обусловлен уникальной способностью организма высокоорганизованных животных сохранять память о предыдущих появлениях антигена. При этом процесс «обучения» занимает дни и недели, а результатом, как уже было сказано, является формирование быстрого и интенсивного ответа на повторную инфекцию.

Здесь можно заметить явную аналогию с принципами работы мозга, точнее — с существованием врожденных и приобретенных рефлексов. Как известно, безусловные рефлексы генетически настроены на довольно узкий круг сенсорных сигналов. Сходным образом врожденные реакции иммунной системы запускаются небольшим числом антигенов (например, наиболее характерными молекулярными элементами бактериальных клеточных стенок). Однако как сенсорные стимулы, так и антигены очень разнообразны. В связи с этим для повышения адаптивности высокоорганизованный мозг способен формировать условные рефлексы на раздражители, сопутствующие подкреплению. В случае иммунной системы результатом «обучения» оказывается появление реакции на антигены, не входящие в число врожденно значимых. Главную роль играют при этом клетки, относящиеся к группе лимфоцитов.

Приобретенный иммунитет также делится на гуморальный и клеточный.

К *приобретенному гуморальному иммунитету* относятся белки-антитела; к *приобретенному клеточному иммунитету* — В-лимфоциты и Т-лимфоциты (Т-хелперы и Т-киллеры).

Клеточные элементы иммунной системы по своему происхождению являются производными красного костного мозга (рис. 5.2).

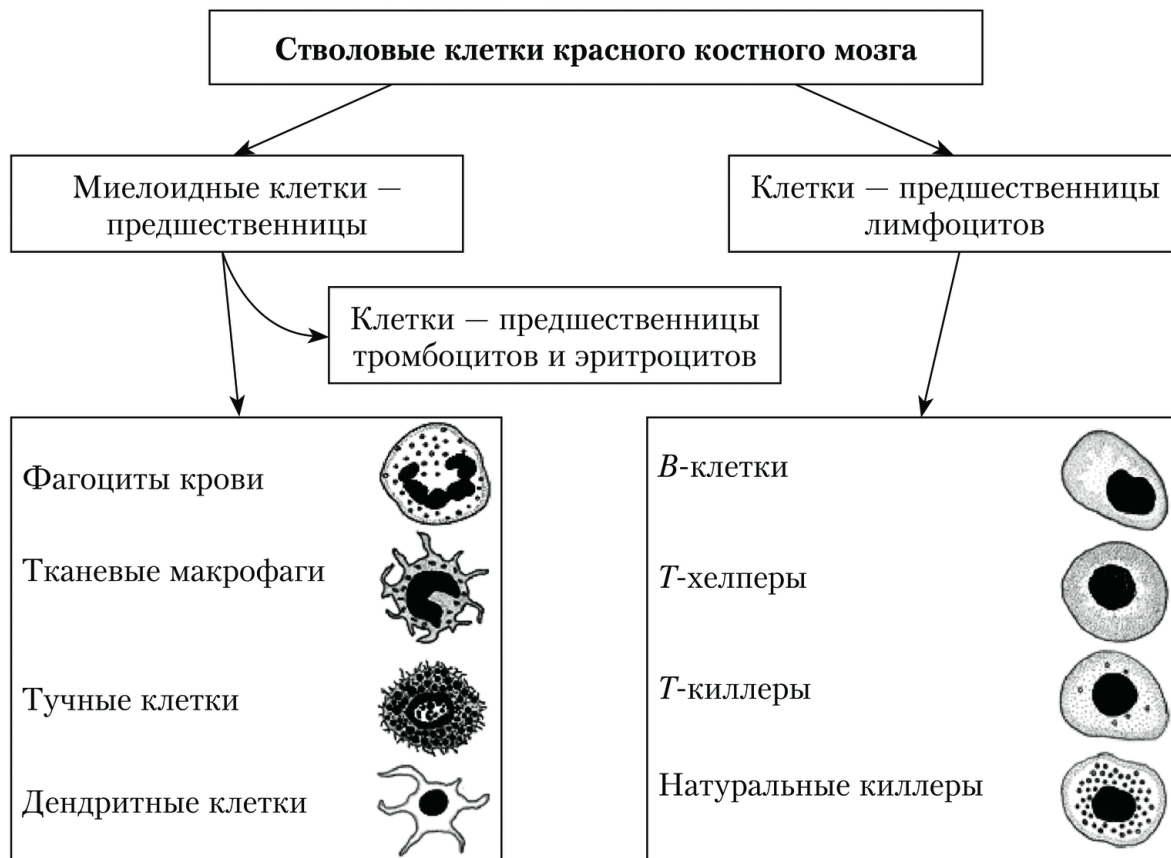


Рис. 5.2. Происхождение и разнообразие клеток иммунной системы

Для этой ткани, как известно, характерно присутствие постоянно делящихся стволовых клеток, которые служат предшественницами не только фагоцитов, лимфоцитов, клеток-киллеров, но также эритроцитов и тромбоцитов. Деление и созревание клеток красного костного мозга регулируется колониестимулирующими факторами — белками, имеющими ряд общих свойств с факторами роста нервов.

Развитие большинства клеток иммунной системы (например, *B*-лимфоцитов) завершается непосредственно в красном костном мозге; развитие *T*-лимфоцитов — в тимусе. Основным местом локализации зрелых лимфоцитов служат лимфатические узлы.

5.2. Строение и свойства антител

Поскольку ключевое значение для функционирования системы иммунитета имеют антитела, начнем с рассмотрения свойств этих молекул.

Антитело состоит из двух идентичных длинных («тяжелых») и двух идентичных коротких («легких») белковых цепей (рис. 5.3).

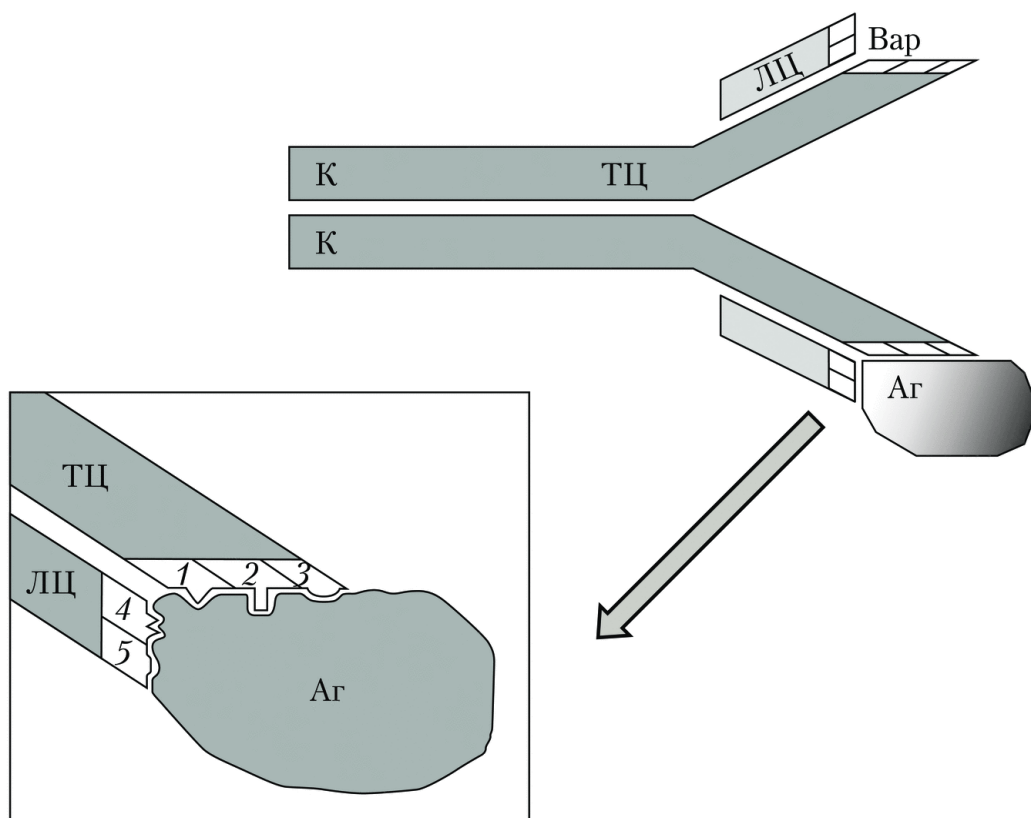


Рис. 5.3. Строение антитела (вверху) и область контакта переменной области антитела с антигеном (в рамке):

ЛЦ — легкие цепи; ТЦ — тяжелые цепи; К — константные участки тяжелой цепи; Вар — переменная область легкой и тяжелой цепей; Аг — антиген, эпитоп которого присоединился к переменной области антитела; 1—5 — участки переменной области, кодируемые разными генными фрагментами (см. текст)

В целом они образуют Y-образную конструкцию, которую можно сравнить с двузубой вилкой. Острия зубцов вилки представляют собой высо-

ковариабельные последовательности аминокислот. Именно они обеспечивают контакт с антигенами, и их изменчивость лежит в основе способности иммунной системы реагировать на огромное разнообразие антигенов. «Ручка вилки», напротив, константна. Ее задача состоит в том, чтобы быть опознанной системой врожденного иммунитета (фагоцитами, комплементом, натуральными киллерами) в качестве метки чужеродных молекул и клеток. Вместе с тем, существует возможность сменить константную область, оставив на месте вариабельные последовательности. Эта процедура называется выбором класса антитела (одного из пяти — *A*, *D*, *E*, *G* или *M*) и будет рассмотрена несколько ниже.

Источником антител являются *B*-лимфоциты. Они представлены в нашем организме миллионами клеточных линий («клонов»). Каждая линия синтезирует только один тип антител с уникальным вариабельным участком. Этот участок на молекулярном уровне настроен на определенный антиген или, точнее, фрагмент (эпитоп) антигена. Контакт эпитопа с вариабельным участком антитела происходит по принципу «ключ — замок», характерному также, например, для взаимодействия медиаторов и рецепторов в НС. Область антитела, к которой непосредственно присоединяется эпитоп антигена, называется паратопом и соответствует активному центру рецепторов, ферментов и т.п. В формирование пространственной конфигурации паратопа вносят вклад вариабельные участки как легких, так и тяжелых цепей антитела.

Что является источником разнообразия антител (точнее, их паратопов)? Ключевое значение имеет момент превращения стволовой клетки красного костного мозга в клетку — родоначальницу клона *B*-лимфоцитов. Именно тогда вариабельный участок гена легкой цепи будущего антитела собирается из двух ДНК-фрагментов, а вариабельный участок гена тяжелой цепи — из трех ДНК-фрагментов. При этом каждый фрагмент представлен в геноме стволовой клетки большим числом (до 200) аллелей, выбор из которых происходит случайным образом. В результате возникают миллионы комбинаций, «перекрывающие» практически все возможное разнообразие эпитопов антигенов. Так, каждый из трех фрагментов ДНК, формирующих вариабельный участок гена тяжелой цепи (рис. 5.3, в рамке), представлен у человека 100, 20 и 4 аллелями (все — на 14-й хромосоме). С учетом этого число возможных комбинаций составляет $100 \times 20 \times 4 = 8000$. Для легкой цепи аналогичная величина равна 3000 (вариабельный участок кодируется двумя фрагментами ДНК). Соответственно, итоговое число вариантов «собранного» паратопа достигает $8000 \cdot 3000 = 24\,000\,000$.

5.3. Размножение клона *B*-лимфоцитов

Каждое антитело исходно встроено в мембрану *B*-клетки в качестве рецептора, реагирующего на антиген. При появлении «своего» эпитопа и его присоединении к паратопу происходит активация *B*-лимфоцита (рис. 5.4).

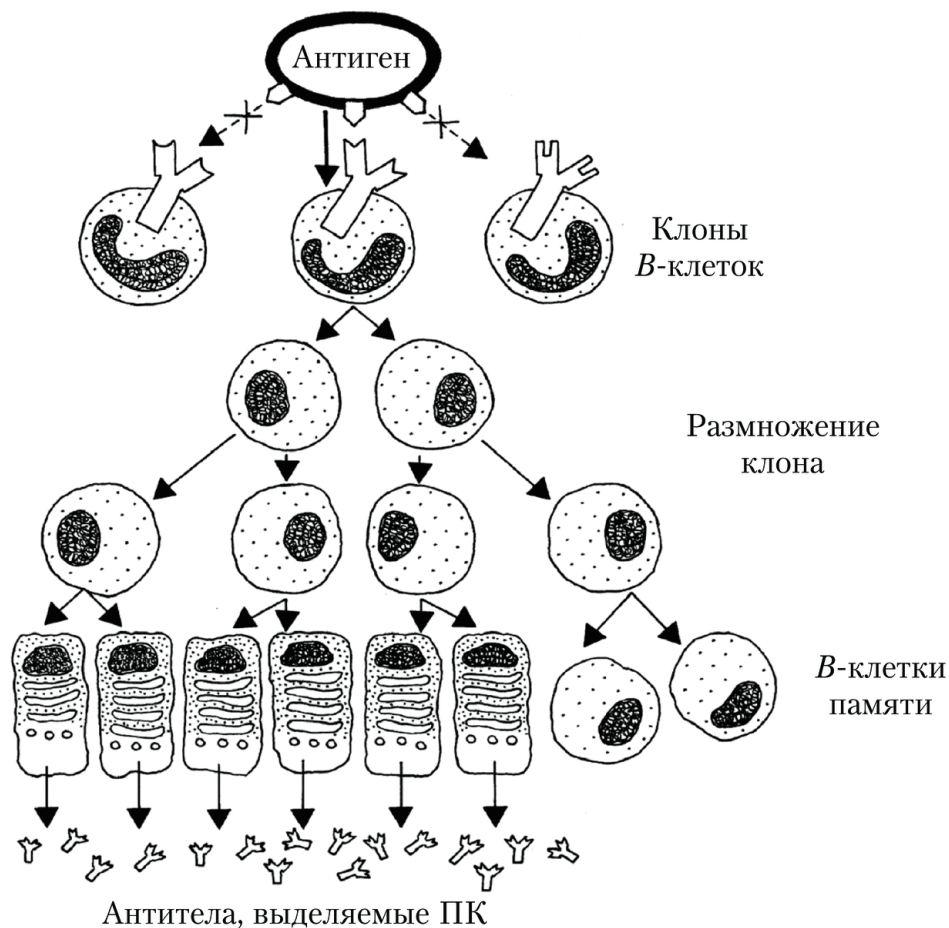


Рис. 5.4. Активация клона В-клеток при появлении антигена с соответствующими эпитопами:

в результате размножения клона происходит появление плазматических клеток (ПК, внизу слева) и В-клеток памяти (внизу справа)

Активация В-лимфоцита заключается, в первую очередь, в интенсивном делении и формировании соответствующего клона. Большинство клеток клона в течение одной-двух недель трансформируется в так называемые плазматические клетки. Их основной функцией становится синтез огромного количества антител и выброс их в кровь. Появившись в крови, а затем и в межклеточной среде, антитела присоединяются к «своим» эпитопам, инактивируют антигены (лишают их токсичности) и, главное, формируют метки на поверхности производящих антигены клеток. Этот процесс называется *опсонизацией*. В результате опсонизации чужеродные либо зараженные вирусами клетки становятся существенно более «видимыми» для системы врожденного иммунитета (фагоцитов, комплемента, натуральных киллеров).

Часть В-лимфоцитов клона не превращается в плазматические клетки, как бы «замирая на старте» (рис. 5.4, внизу справа). Они становятся В-клетками памяти, способными быстро (в течение двух-трех дней) начать деление и выброс большого количества антител в кровь при повторном проникновении возбудителя в организм. При первичном инфицировании высокая концентрация антител в плазме создается только через 7–10 дней после появления антигена.

В-клетки памяти могут не разрушаться и сохранять высокую реактивность в течение долгих лет. Именно этот феномен лежит в основе формирования приобретенного иммунитета: активированный клон *В*-лимфоцитов на длительное время остается численно увеличенным в числе и способным к очень быстрой трансформации в плазматические клетки.

Важно понимать, что при появлении антигена практически всегда активируется не один, а несколько клонов. Во-первых, разные *В*-лимфоциты реагируют на различные эпитопы антигена. Во-вторых, поскольку формирование вариабельных участков антител идет в значительной мере случайно, даже с одним и тем же эпитопом могут взаимодействовать паратопы нескольких клонов. Подобная множественная (поликлональная) активация усиливает общий ответ иммунной системы на антиген и гарантирует, что чужеродная молекула так или иначе будет замечена.

5.4. *Т*-хелперы и антиген-презентирующие клетки

Все сказанное выше — более простой «прямой» вариант реакции *В*-лимфоцитов на антиген, который наблюдается при высокой концентрации последнего. Понятно, что для организма нецелесообразно позволять инфекции заходить столь далеко. Важно отреагировать на появление антигена как можно раньше, при его минимальной концентрации. Для этого служит особый механизм с высокой чувствительностью, обладающий свойствами «усилителя» антигенного сигнала.

Главную роль в этом механизме играют ***Т*-хелперы** — «помощники» *В*-лимфоцитов. *Т*-хелперы также являются лимфоцитами и обладают рецепторами, сходными с антителами и встроенными в наружную мембрану. Паратопы этих рецепторов формируются по тому же принципу, что и в случае антител, — собираются из генных фрагментов, причем каждый фрагмент представлен множеством аллелей. Разнообразие клонов *Т*-лимфоцитов в организме даже больше, чем *В*-клеток (десятки миллионов).

Специфика рецепторов *Т*-клеток состоит в том, что они не способны взаимодействовать с эпитопами, включенными в состав «большого» антигена (например, белковой молекулы). Оптимальный размер эпитопа в случае *Т*-лимфоцитов соответствует участку белка, состоящему всего из 8—12 аминокислот. Появление эпитопов именно такой величины обеспечивает еще один тип клеток иммунной системы — антиген-презентирующих клеток.

***Антиген-презентирующие клетки* (АПК)** — разнородная группа. В нее входят не только клетки, специализирующиеся на представлении фрагментов антигенов (так называемые дендритные клетки), но и клетки, параллельно выполняющие другие функции (фагоциты, *В*-лимфоциты). При хроническом воспалении свойства АПК способны приобретать и другие клетки (см. рис. 5.7).

Рассмотрим работу АПК на примере дендритных клеток. Находясь вблизи эпидермиса кожи, в стенке ЖКТ или бронха, они захватывают путем пиноцитоза из межклеточной среды различные вещества, пре-

жде всего белки. Далее захваченные молекулы подвергаются частичному внутриклеточному перевариванию — дробятся на фрагменты длиной до 15 аминокислот. На следующем этапе полученные «обрезки» связываются с белками так называемого главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) и выводятся на поверхность дендритной клетки (рис. 5.5).

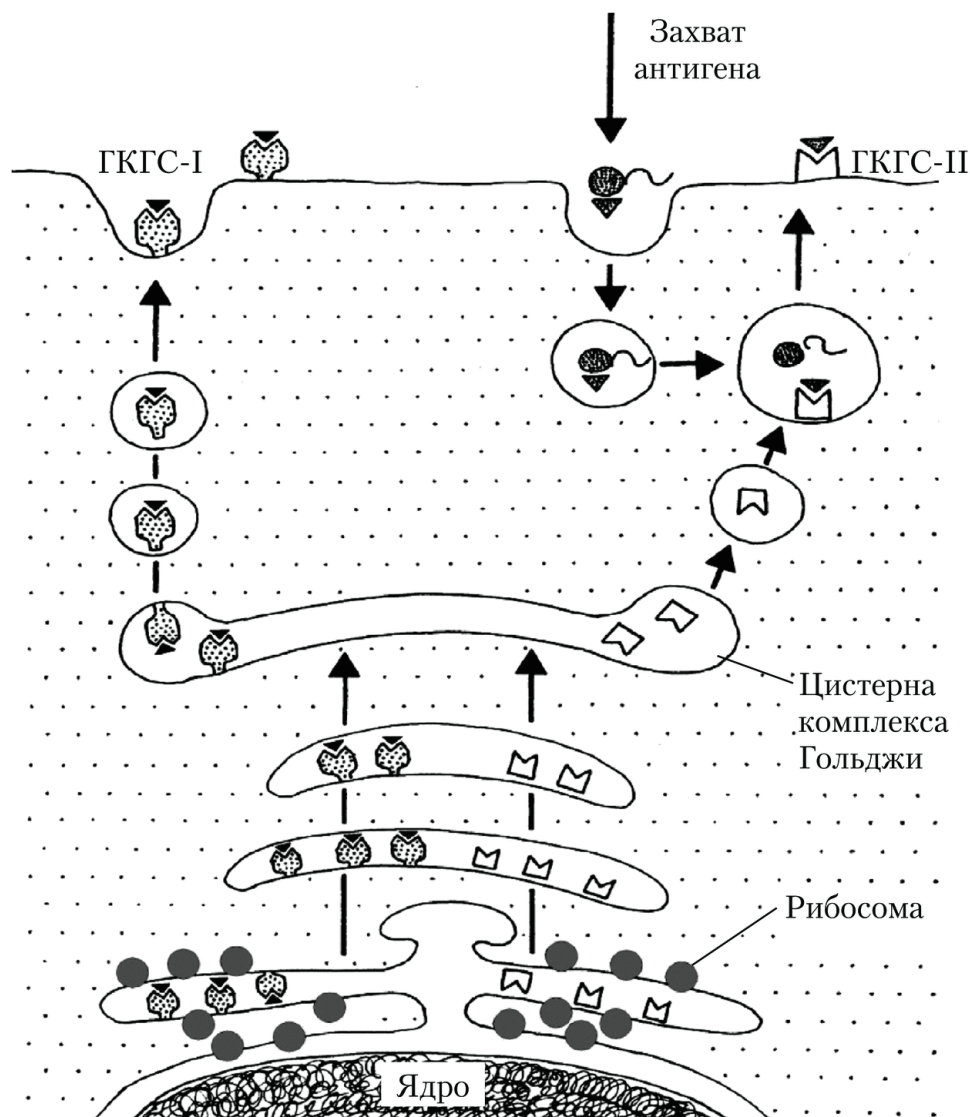


Рис. 5.5. Захват и презентация АПК фрагмента чужого антигена с помощью белков ГКГС-II (справа), а также презентация фрагмента собственного антигена с помощью белков ГКГС-I (слева)

Здесь уместна аналогия с тарелочками, на которых размещаются куски очень длинного венского штруделя, и этими тарелочками (белками ГКГС) сервируется обеденный стол — клеточная мембрана.

Захватив и презентировав на своей поверхности большое количество эпитопов антигенов, дендритная клетка покидает кожу или стенку кишечника (рис. 5.6). Она направляется в ближайший лимфатический узел, где контактирует с *T*-хелперами.

Суть этого контакта заключается в том, что рецептор *T*-хелпера и связанный с ним вспомогательный *CD4*-белок соприкасаются сначала с белком ГКГС, а затем — с «лежащим на тарелочке» эпитопом антигена (рис. 5.7).

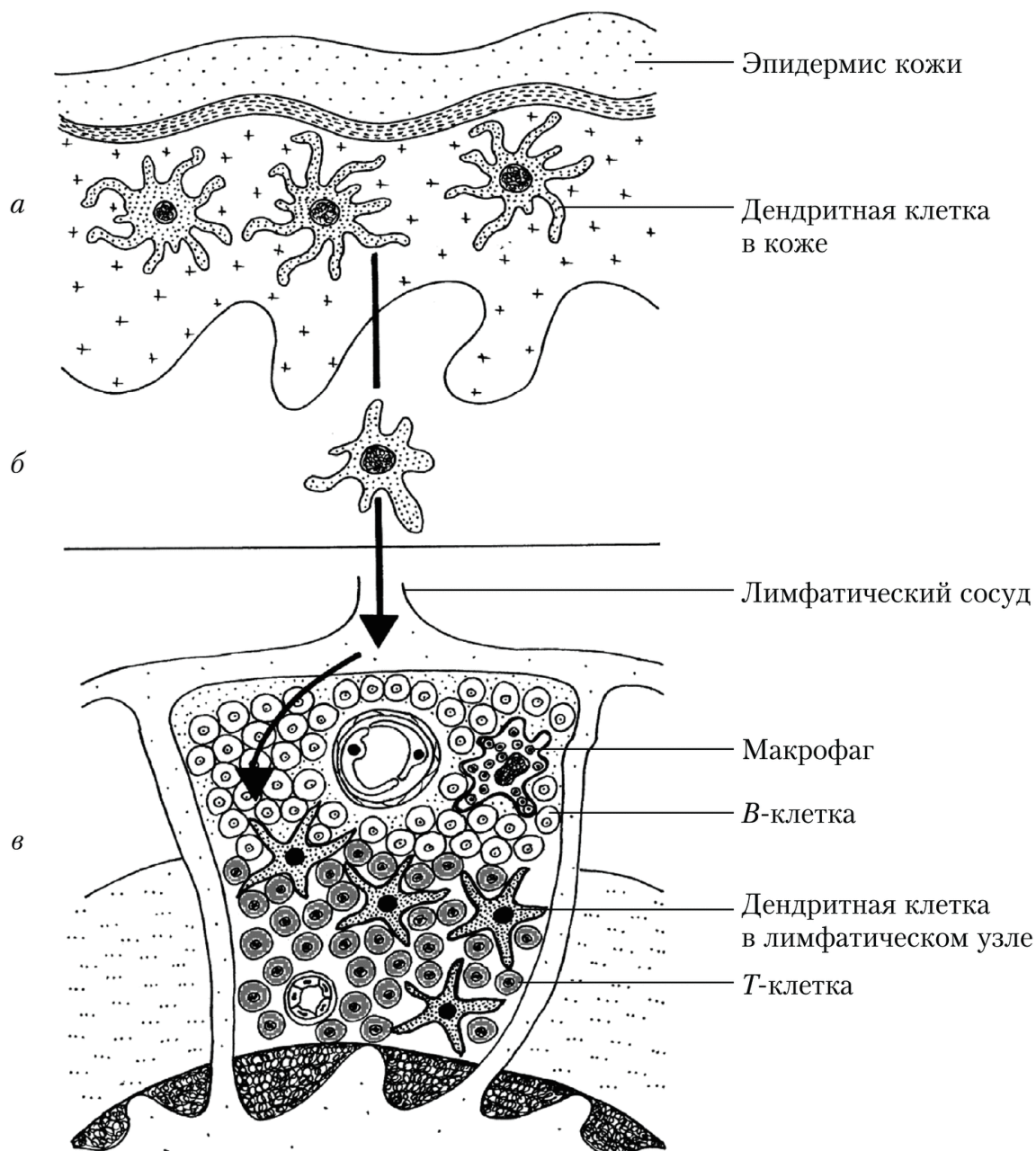


Рис. 5.6. Дендритная клетка, захватив антигены в коже (*a*), мигрирует по лимфатическому сосуду в лимфатический узел (*б*) и вступает в контакт с *T*-хелперами (*в*):

при этом внешний вид дендритной клетки несколько изменяется

Если сродство эпитопа с вариабельным участком рецептора окажется достаточно высоким, то происходит активация *T*-хелпера. Она, как и в случае *B*-клеток, состоит в ускоренном размножении соответствующего клона. При этом активированные *T*-хелперы выделяют в окружающую среду интерлейкин-2 — один из важнейших цитокинов, дополнительно ускоряющий их деление.

На молекулярном уровне признаком активированности конкретного *T*-хелпера является появление на его наружной мембране белка *CD40L*.

Интерлейкин-2 в настоящее время широко используется в клинике в качестве стимулятора иммунной системы.

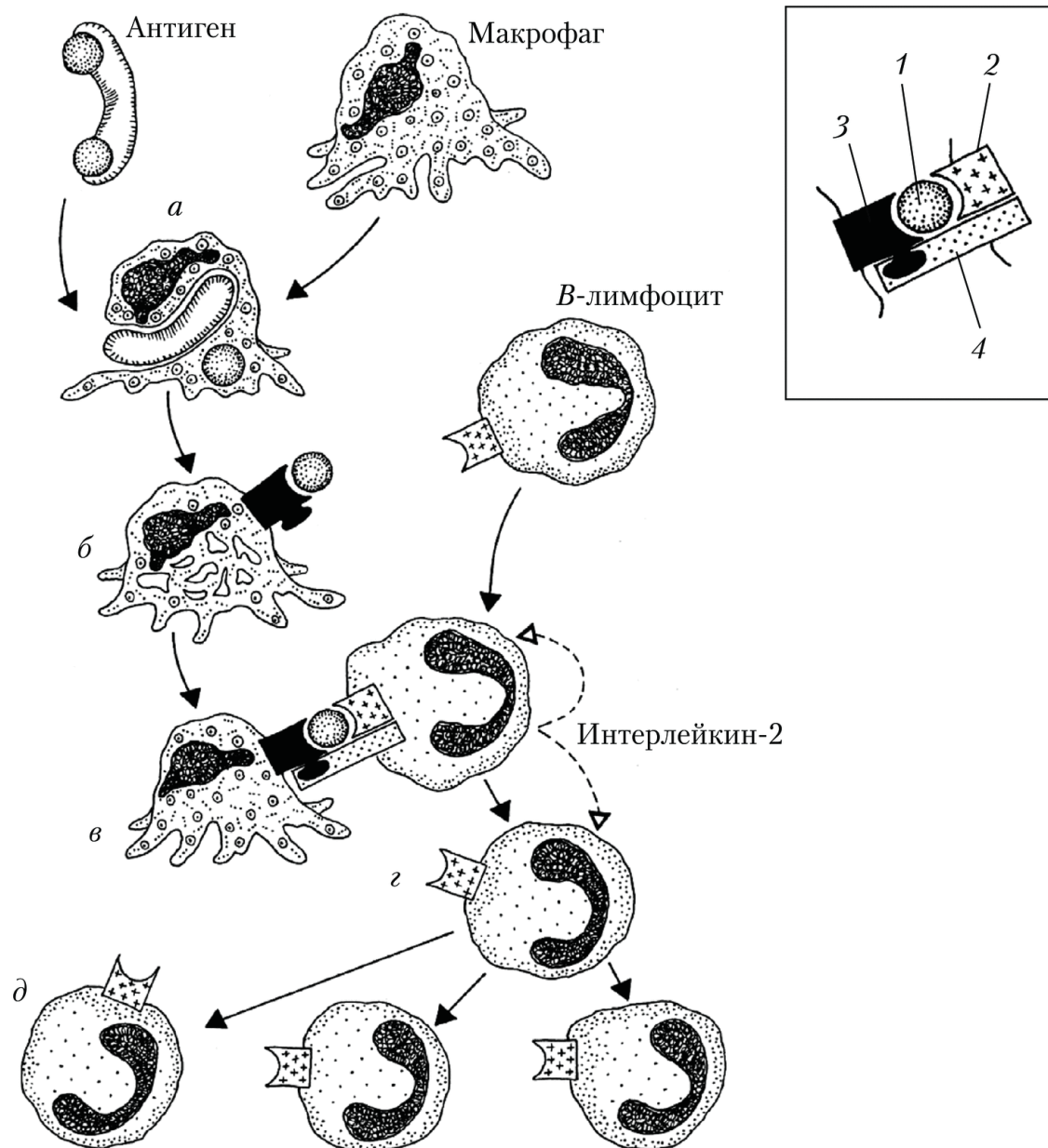


Рис. 5.7. Макрофаг, выполняя функции АПК, захватывает антиген (*a*) и презентует его эпитоп на своей поверхности (*б*). Если рецептор Т-хелпера проявит высокое сродство к этому эпитопу (*в*), то произойдет активация Т-клетки с помощью интерлейкина-2 (*г*) и размножение соответствующего клона (*д*):

1 — эпитоп антигена; 2 — рецептор Т-хелпера; 3 — белок ГКГС-II; 4 — белок CD4

5.5. Т-В-взаимодействие

В-лимфоциты также относятся к группе АПК, и на их поверхности можно обнаружить связанные с белками ГКГС антигены. При этом первичный захват антигена происходит в результате связывания с расположенным на наружной мембране В-лимфоцита антителом. После связывания антитело вместе с антигеном погружается в цитоплазму, где происходит сначала расщепление чужеродной молекулы, а затем размещение ее фрагментов на белках ГКГС (рис. 5.8).

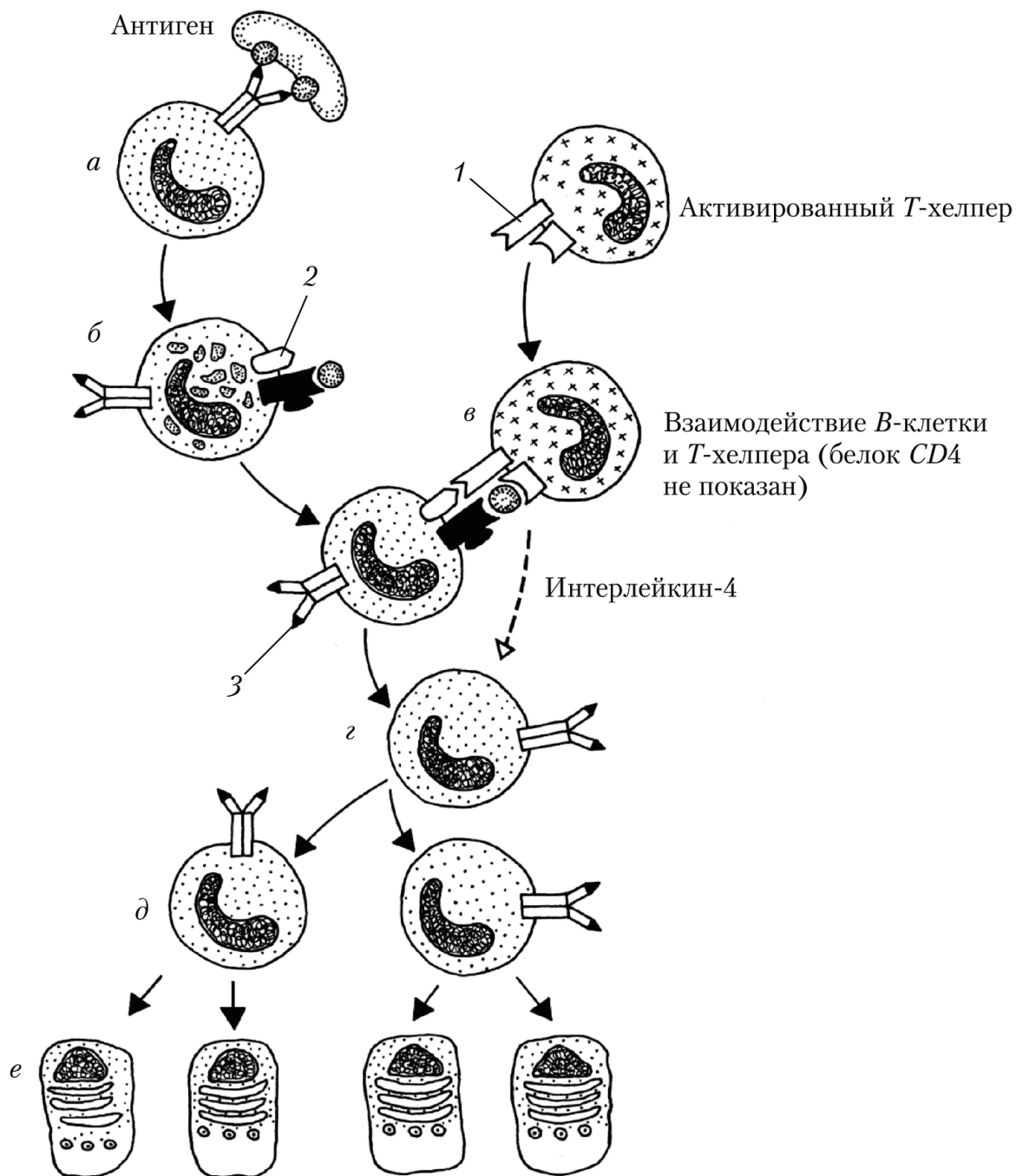


Рис. 5.8. После присоединения антигена в антителу (а) В-лимфоцит презентует его эпитоп на своей поверхности (б). При встрече с активированным Т-хелпером, рецептор которого настроен на тот же эпитоп (в), происходит активация В-клетки с помощью интерлейкина-4 (з) и размножение соответствующего клона (д) с образованием плазматических клеток (е):

1 — белок CD40L; 2 — белок CD40; 3 — антитело АВ-клетки; остальные обозначения — как на предыдущем рисунке

Таким образом, эпитоп, на который специфически настроен определенный клон В-лимфоцитов, при появлении в малой концентрации не вызывает прямой активации В-клеток. Однако он оказывается презентирован на поверхности В-лимфоцитов и способен к взаимодействию с Т-рецепторами.

Активированные *T*-хелперы проявляют стремление к контакту с *B*-клетками. Их рецепторы «ищут» на мембране *B*-лимфоцитов соответствующий эпитоп и, если находят, то присоединяются к нему, формируя так называемые иммунологические синапсы (это чаще всего происходит внутри лимфатического узла).

В иммунологическом синапсе рецепторы и *CD4*-белки *T*-клетки контактируют с эпитопами антигена и белками ГКГС *B*-лимфоцита. Кроме того, *CD40L* взаимодействует с белком *CD40* (см. рис. 5.8). В результате *B*-лимфоцит получает разрешение делиться и формировать клон с последующим развитием плазматических клеток. Кроме того, *T*-хелпер, который встретил «свою» *B*-клетку, начинает выделять в окружающую среду интерлейкин-4 — цитокин, значительно ускоряющий деление *B*-лимфоцитов.

Подчеркнем еще раз, что описанный путь передачи антигенного сигнала от АПК к *T*-хелперам и далее к *B*-лимфоцитам обладает свойствами мощного усилительного механизма, позволяющего запустить продукцию антител при низкой концентрации антигена в организме.

Приведем несколько дополнительных замечаний. Белки класса ГКГС делятся на две группы: тип I и тип II (ГКГС-I и ГКГС-II). Выше речь шла только о ГКГС-II, которые свойственны АПК и презентируют захваченные из межклеточной среды антигены. В противоположность этому ГКГС-I присущи всем клеткам и служат для презентации фрагментов собственных белков организма (см. рис. 5.5, слева). Контакт с молекулами ГКГС-I и связанными с ними эпитопами наших клеток осуществляют *T*-киллеры, которые не должны встретить на «тарелочках» чужеродные молекулы. Если такая встреча все же произошла, это означает, что клетка, «отчитавшаяся» с помощью ГКГС-I перед иммунной системой, заражена вирусом либо мутировала. В обоих случаях запускается механизм ее уничтожения (см. ниже). Отметим также, что белки ГКГС характеризуются гигантским разнообразием аллелей. В связи с этим полученный от родителей набор молекул ГКГС уникален для каждого человека. Именно эта неповторимость является основной причиной отторжения пересаженных органов, поскольку иммунная система реагирует на фрагменты белков ГКГС донора как на чужеродные антигены.

T-хелперы также делятся на две группы: 1-го типа (*T*_h-1) и 2-го типа (*T*_h-2). Именно *T*_h-2 взаимодействуют с *B*-клетками, запуская развитие новых клонов и выброс в кровь дополнительных антител. *T*_h-1 усиливают реакцию иммунной системы иным способом: после встречи со «своим» антигеном они начинают выделение в межклеточную среду цитокина интерферона-γ (рис. 5.9). Это соединение вызывает ярко выраженную активацию макрофагов и фагоцитов крови. В результате инфекция может быть устранена средствами врожденного клеточного иммунитета (без включения «обучения»).

В момент встречи с АПК и «своим» антигеном путь, по которому пойдет развитие *T*-хелпера, еще не определен. Выбор, стать *T*_h-1 или *T*_h-2, производится каждой клеткой клона отдельно — в зависимости от так называемого цитокинового окружения (соотношения концентрации разных цитокинов в конкретной части организма).

С учетом всего сказанного можно выделить **три «линии обороны»**, характерные для иммунной системы. Они последовательно срабатывают, если инфекционный процесс нарастает, причем вторая из них конкурирует с третьей (аналогичным образом, например, при реализации оборони-

тельного поведения конкурируют реакции страха и ярости — «беги либо дерись»).

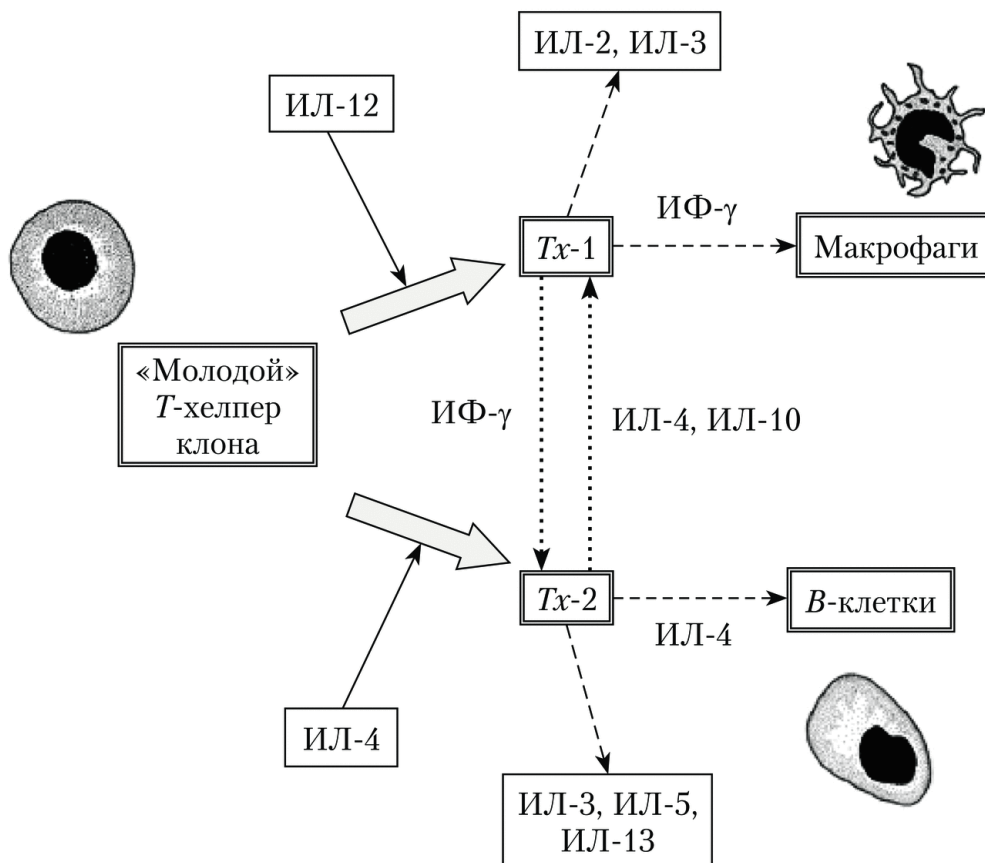


Рис. 5.9. Выбор пути развития T-хелпером:

превращение «молодого» T-хелпера размножающегося клона в *Th-1* либо *Th-2* происходит под действием ряда интерлейкинов (сплошные стрелки). Далее *Th-1* и *Th-2* выделяют цитокины, активирующие другие клетки иммунной системы (прерывистые стрелки), а также цитокины, с помощью которых *Th-1* и *Th-2* конкурируют друг с другом (пунктирные стрелки)

1. На антигены, по той или иной причине «знакомые» иммунной системе, реагируют имеющиеся в организме B-клетки памяти и соответствующие антитела, а также элементы врожденного иммунитета (комплемент, макрофаги). Активность составляющих врожденного иммунитета значительно усиливается при предварительной опсонизации антигенов и (или) их источников антителами.

2. Если инфекционный агент не устранен и в организме начинает нарастать концентрация новых для него антигенов, активируются дополнительные клоны T-хелперов, причем основная часть клеток становится *Th-1*. Это происходит под влиянием интерлейкина-12 — фактора, выделяемого макрофагами (рис. 5.9, вверху). *Th-1* начинают выброс интерферона-γ, который дополнительно «подхлестывает» макрофаги и фагоциты крови, повышает их чувствительность к чужеродным молекулам. Возможно, этого окажется достаточно для устранения инфекции.

3. Если содержание новых антигенов в организме продолжает увеличиваться, то становится более значимым влияние на T-лимфоциты интер-

лейкина-4 (рис. 5.9, внизу). Он, с одной стороны, тормозит продукцию интерферона- γ , с другой — способствует выбору пути T_x-2 . Источником интерлейкина-4 служат уже активированные T_x-2 , а также киллерные и тучные клетки. Развитие новых клонов T_x-2 приводит к включению дополнительных клонов B -лимфоцитов, обогащению набора присутствующих в крови антител, повышению специфичности и интенсивности реагирования иммунной системы на источник антигенов. T_x-2 , кроме интерлейкина-4, продуцируют ряд других цитокинов. В их числе — интерлейкин-10, тормозящий активность T_x-1 . В свою очередь, T_x-1 ослабляют деятельность T_x-2 с помощью интерферона- γ .

Последовательность включения перечисленных механизмов показывает, что иммунная система стремится (при возникновении инфекции) ограничиться теми средствами, которые уже имеются, и активация новых клонов происходит лишь «в крайнем случае». Здесь видна еще одна аналогия с работой мозга: НС, особенно взрослая и адаптировавшаяся к окружающей среде, также зачастую неохотно учится, пытаясь обойтись теми навыками и стереотипами, которые сформированы ранее.

5.6. T -киллеры и натуральные киллеры

Размножение вирусов и образование вирусных частиц, как известно, происходит внутри клеток хозяина. Это мешает иммунной системе напрямую атаковать вирусы. Вместе с тем, внедряясь в клетку, вирусная ДНК или РНК зачастую оставляет на ее поверхности белковую оболочку — источник антигенов. Обнаружив эти антигены, лимфоциты-киллеры атакуют зараженную клетку, убивая ее («отсекая слабое звено»).

Натуральные киллеры обладают генетически заданной чувствительностью к наиболее характерным эпитопам вирусных оболочек. Кроме того, они способны убить клетку, если на ее поверхности нет белков ГКГС-I (клетка по какой-то причине «не отчиталась» перед иммунной системой).

T -киллеры, как и T -хелперы, обладают варибельным T -рецептором (в каждом из нас «ожидают» своих антигенов десятки миллионы клонов). С рецептором T -киллеров связан вспомогательный $CD8$ -белок. Комплекс из T -рецептора и $CD8$ соприкасается сначала с белком ГКГС-I, а затем — с «лежащим на тарелочке» эпитопом собственного антигена клетки (рис. 5.10, слева).

Если сродство эпитопа с варибельным участком рецептора окажется достаточно высоким, то происходит активация T -киллера. Она состоит, прежде всего, в ускоренном размножении соответствующего клона. При этом активированные T -киллеры энергично контактируют с зараженными клетками и осуществляют их разрушение (рис. 5.10, справа). Последнее происходит за счет выделения киллерами в межклеточную среду:

- белков перфоринов (образуют поры в мембране клетки-мишени);
- ферментов, «переваривающих» клетку-мишень;
- активных форм кислорода и азота, повреждающих клетку-мишень.

В более полной форме этапы и пути борьбы организма с вирусной инфекцией представлены на рис. 5.11.

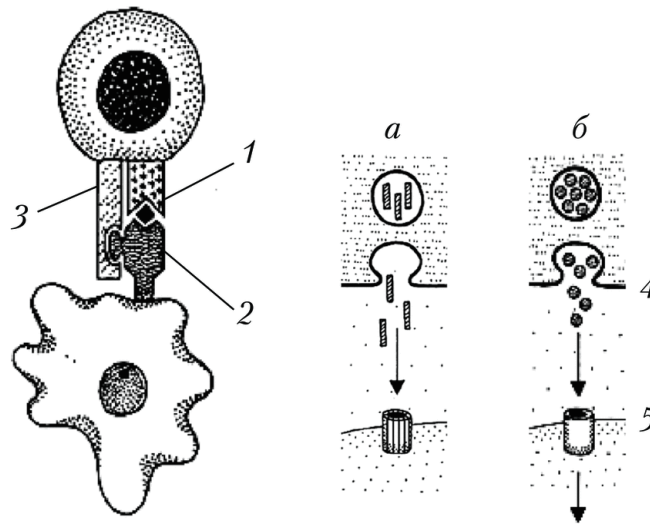


Рис. 5.10. Взаимодействие *T*-киллера с клеткой-мишенью:

слева — контакт рецептора *T*-клетки с белком ГКГС-I, презентующим эпитоп собственного или вирусного антигена (показан черным ромбом); механизм цитотоксического действия *T*-киллера состоит в выделении из везикул белков перфоринов (а), а затем ряда веществ, повреждающих клетку-мишень (б), в том числе за счет прохода через сформированное перфорином отверстие в мембране; 1 — рецептор *T*-клетки; 2 — белок ГКГС-I; 3 — белок *CD8*; 4 — мембрана *T*-киллера; 5 — мембрана клетки-мишени

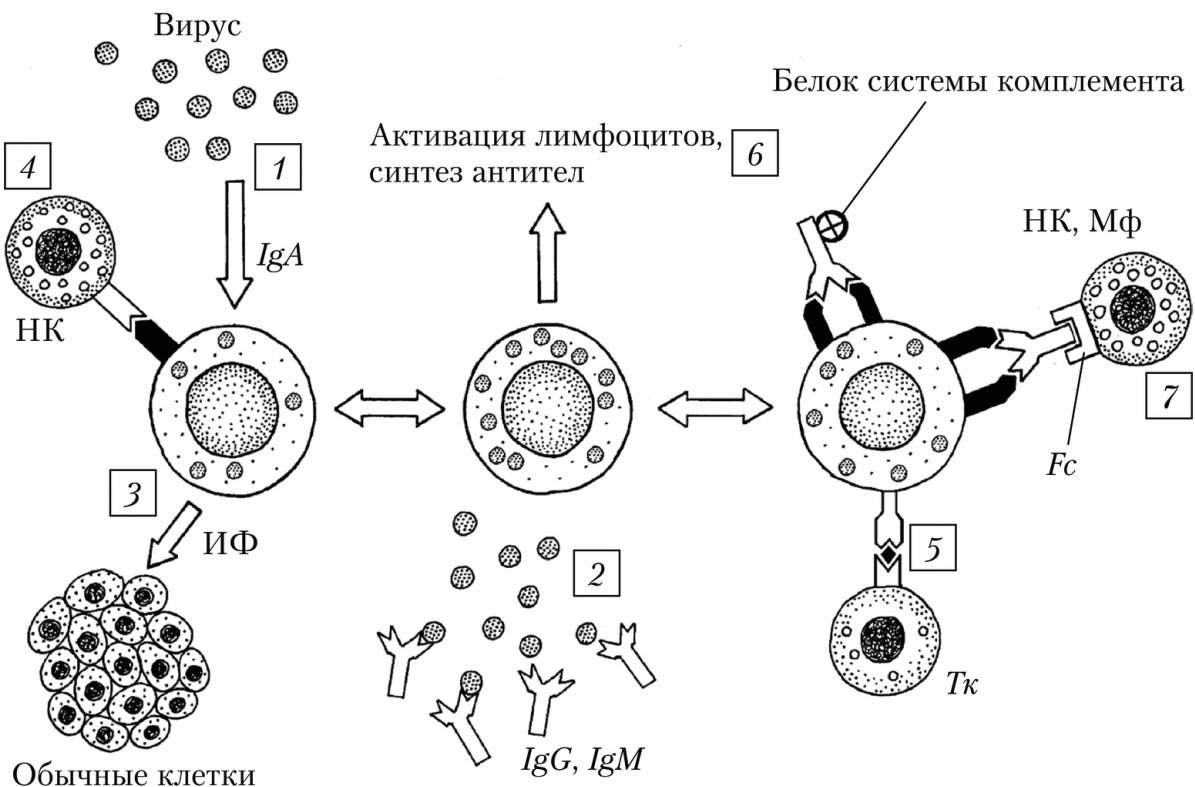


Рис. 5.11. Этапы реагирования иммунной системы на вирусную инфекцию:

1–7 — описание см. в тексте; в центре рисунка изображены зараженные клетки организма; ИФ — интерфероны; НК — натуральные киллеры; *Тк* — *T*-киллер (белок *CD8* не показан); Мф — макрофаг; *Fc* — рецептор макрофагов и киллеров, контактирующий с константной областью антител; антигены вируса на мембране зараженных клеток закрашены черным

Последовательно охарактеризуем наиболее важные моменты.

1. Попавший в дыхательные пути либо ЖКТ вирус встречается с секроторной формой антител (класс *IgA*). Уже на этом этапе вирус может быть заблокирован, и тогда заражения не произойдет.

2. Если вирус оказался во внутренней среде организма, он встречается с циркулирующими в крови двумя другими классами антител — *IgG* и *IgM*. При достаточной степени сродства к эпитопам вирусной оболочки они могут инактивировать вирус и предотвратить его проникновение в клетки.

3. Вирус все же попал в клетку, начинает копировать свои нуклеиновые кислоты и синтезировать свои белки. В ответ на это зараженная клетка вырабатывает и выбрасывает в межклеточную среду интерферон- α либо интерферон- β (в зависимости от типа ткани). Интерфероны способны блокировать работу рибосом и активировать нуклеазы, что мешает вирусу размножаться в соседних клетках, ограничивает распространение инфекции, позволяет иммунной системе выиграть время для «развертывания» более специфических механизмов защиты.

Закапывание в нос раствора интерферона- α является эффективным способом борьбы с вирусной инфекцией дыхательных путей (особенно на начальной стадии).

4. На оболочку вирусной частицы, оставшуюся на поверхности зараженной клетки, реагирует натуральный киллер. С использованием тех же механизмов, что и *T*-киллеры, он начинает разрушение клетки-мишени.

5. С эпитопами вирусных антигенов, презентированных зараженными клетками с помощью ГКГС-1, контактируют *T*-киллеры. При достаточной степени сродства эпитопов и паратопов запускается размножение клонов *T*-киллеров; *T*-киллеры атакуют и разрушают опознанные ими клетки.

6. Вирусные антигены, находившиеся в погибших клетках организма, оказываются в межклеточной среде. Здесь они захватываются АПК с последующей активацией новых клонов *T*-хелперов. В конечном счете включаются дополнительные клоны *B*-клеток, и начинается синтез антител, специфически настроенных на эпитопы вируса.

7. Антитела, попав в кровь и межклеточную среду, опсонизируют («метят») вирусные частицы и зараженные клетки. В первом случае за этим следует поглощение вирусов фагоцитами, во втором — направленная на зараженную клетку атака натуральных киллеров, фагоцитов и белков системы комплемента, реагирующих на константную часть антитела («ручку вилки»).

Появление «чужих», не известных иммунной системе антигенов на поверхности клеток организма имеет место не только при вирусной инфекции. То же самое наблюдается после мутаций в клетке и (или) ее переходе в онкологический статус. Реакция иммунной системы при этом также может включать этапы 4—7 из перечисленных выше.

5.7. Негативная и позитивная селекция лимфоцитов

Почему *B*- и *T*-клетки не реагируют на собственные антигены организма? Это обусловлено тем, что важнейшим этапом их созревания является так называемая негативная («отрицательная») селекция.

Как уже было сказано, развитие *B*-лимфоцитов идет в красном костном мозге. Деление стволовых клеток и последующая случайная сборка генов легкой и тяжелой цепей антител приводят к возникновению миллионов типов *B*-лимфоцитов — потенциальных предшественников клонов. Однако перед выходом *B*-клеток в кровоток и перемещением в лимфатические узлы происходит оценка их способности реагировать на эпитопы собственных белков организма (аутоантигены).

Для этого особая группа АПК (клетки стромы красного костного мозга) презентируют на своей поверхности фрагменты не чужеродных, а собственных белков. Рецепторы будущих *B*-лимфоцитов контактируют с этими эпитопами, и если обнаруживается высокая степень сродства — запускается процесс саморазрушения (апоптоз). В целом погибает около 70% *B*-клеток. Столь строгая селекция позволяет резко снизить вероятность аутоиммунной реакции — выработки в последующем антител на собственные белки организма.

Вместе с тем, клетки стромы не способны презентировать все многообразие эпитопов, а *B*-лимфоцит может (по чисто случайным причинам) так и не встретиться со «своим» аутоантигеном. В результате аутоиммунные заболевания все же возникают (см. параграф 5.11).

АПК стромы красного костного мозга после контакта с аутореактивной *B*-клеткой презентируют на своей наружной мембране белок *FASL*. Его молекула взаимодействует с рецептором *FAS*, находящимся на поверхности *B*-лимфоцита, что и запускает апоптоз. «Чужие» для организма матери клетки оболочек эмбриона (входят в состав плаценты) защищаются от атаки иммунной системы также с помощью *FASL*.

В случае *T*-клеток негативному отбору предшествует позитивная («положительная») селекция. Она состоит в том, что еще не созревшие *T*-лимфоциты ($CD4^+CD8^+$ клетки; рис. 5.12) контактируют с поверхностными (кортикальными) клетками тимуса, несущими белки обоих типов ГКГС. Если *T*-рецептор надежно контактирует с ГКГС-I, то такой лимфоцит в дальнейшем станет *T*-киллером (на его мембране сохранится *CD8*); если — с ГКГС-II, то перед нами — *T*-хелпер (ему будет свойственен *CD4*). Если *T*-рецептор не проявляет сродства к белкам ГКГС либо активно соединяется как с ГКГС-I, так и с ГКГС-II — запускается апоптоз такой *T*-клетки.

T-лимфоциты, успешно прошедшие позитивную селекцию, подвергаются затем во внутренней части тимуса проверке на способность взаимодействовать с аутоантигенами. Этот процесс аналогичен уже описанному для *B*-клеток (негативная селекция). В результате двух этапов отбора погибает около 98% *T*-лимфоцитов. Но и это не предохраняет полностью от аутоиммунного реагирования. Причем при некоторых его типах выработки аутоантител не наблюдается (благодаря апоптозу соответствующих клонов *B*-клеток), однако реакция *T*-хелперов присутствует: прежде всего, активно размножаются *Tx*-1, усиливающие воспалительный процесс.

После завершения селекции *B*- и *T*-клетки выходят в кровоток и перемещаются в лимфатические узлы либо другие приспособленные для них «места обитания» (стенки ЖКТ и дыхательных путей, кожу, селезенку). Время от времени лимфоцит способен менять место локализации. Это способствует расселению активированных клонов.

CD4 ⁺ CD8 ⁺ клетки- предше- ственницы	Сродство к ГКГС-I	Сродство к ГКГС-II	Результат позитивной селекции	Сродство к ауто- антиге- нам	Результат нега- тивной селекции	Даль- нейшее разви- тие
	Да	Нет	CD8 ⁺ клетка	Нет	T-киллер	
	Да	Нет	То же	Да	Апоптоз	
	Нет	Да	CD4 ⁺ клетка	Нет	T-киллер	
	Нет	Да	То же	Да	Апоптоз	
	Да	Да	Апоптоз			
	Нет	Нет	То же			

Рис. 5.12. Процессы позитивной и негативной селекции, происходящие в тимусе:

описание см. в тексте; отметим высокий процент гибели клеток — предшественниц клонов T-лимфоцитов

Важно осознавать, что разные части нашего организма (ткани, органы) иммунологически представляют собой как бы отдельные «государства» со своими «порядками» (содержанием цитокинов) и «населением» (клонами лимфоцитов). Общение между «государствами», конечно, происходит, и миграция клеток имеет место, но все же определенная обособленность сохраняется. Этим объясняются, например, случаи, когда симптомы аллергии имеют место только в определенной части тела (дерматиты, астма и т.п.).

Если проводить аналогию с ЦНС, то иммунная система — «мозг», в котором «нейроны» непрерывно перемещаются с места на место. Причем именно такое перемещение позволяет переносить информацию (менять локальную концентрацию цитокинов) и распространять иммунологическую память.

5.8. Классы антител

Необходимость решения «узких» иммунологических задач, специфических для определенных тканей и органов, привела к появлению у B-клеток способности переключать класс продуцируемых антител. При этом вари-

абельные участки («острия зубцов вилки») уже не затрагиваются, и заменяется лишь константная область («ручка вилки»). В итоге антитело оказывается более приспособленным для выполнения локальных защитных и опсонизирующих функций. Здесь следует заметить, что в отношении антител, находящихся в плазме крови, используют также термины « γ -глобулины» и «иммуноглобулины».

Всего выделяют **пять типов иммуноглобулинов**, которые обозначают как *IgA*, *IgD*, *IgE*, *IgG* и *IgM*, соответственно.

Напомним, что исходно антитело расположено на поверхности *B*-лимфоцита в качестве рецептора, реагирующего на антиген. В этом случае его константная область кодируется δ -участком гена тяжелой цепи, и говорят об иммуноглобулинах *D*. Константная область ***IgD*** выполняет, прежде всего, функцию закрепления антитела в мембране *B*-клетки (рис. 5.13).

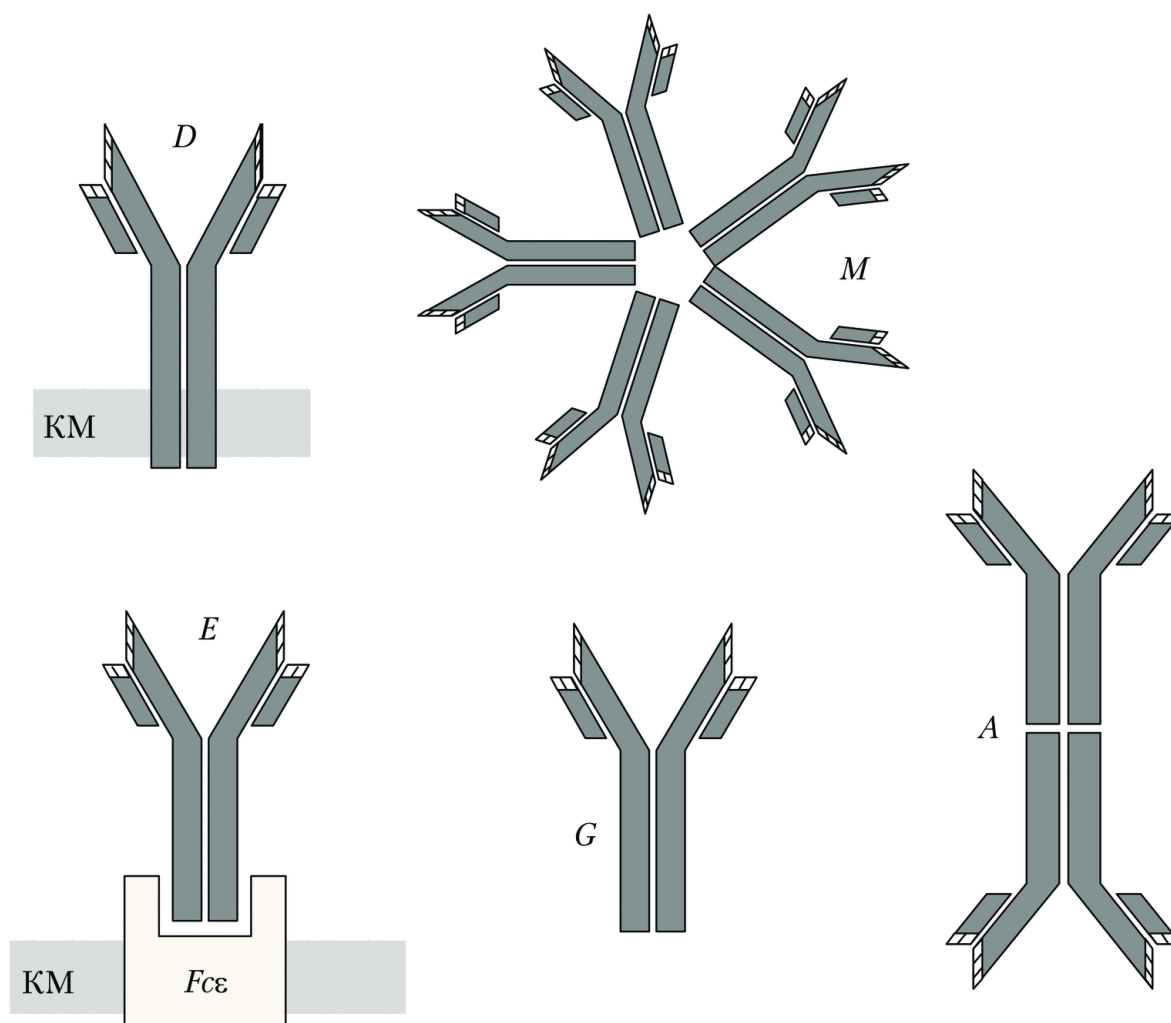


Рис. 5.13. Типы антител — *D*, *M*, *E*, *G*, *A*:

КМ — клеточная мембрана; *Fcε* — рецептор тучной клетки; более подробные пояснения см. в тексте

В случае превращения *B*-лимфоцита в плазматическую клетку выброс антител в кровь происходит, в первую очередь, в форме мономера *IgG* либо пентамера *IgM* (константные области кодируются γ - и μ -участками гена тяжелой цепи, соответственно).

IgM более характерен для первичной реакции иммунной системы на антиген. Его пентамерная структура позволяет эффективно склеивать вместе отдельные вирусные частицы и даже бактерии, облегчая их последующий захват фагоцитами. Доля **IgM** среди всех антител плазмы крови составляет около 6%. Иммуноглобулины **M** в мономерной форме присутствуют (в дополнение к **IgD**) на мембране **B**-клеток, выполняя рецепторную функцию.

IgG — основной класс антител, продуцируемых при вторичной реакции на антиген (после повторного инфицирования). Именно на константную область **IgG** наиболее активно реагируют составляющие врожденного иммунитета (фагоциты, комплемент, натуральные киллеры). Фагоциты и киллеры обладают для этого особыми **Fc**-рецепторами. **IgG** — основной класс антител плазмы крови (около 80%). Существует специальный механизм переноса **IgG** через плацентарный барьер, в результате чего они формируют естественный пассивный иммунитет ребенка (см. параграф 5.10). **IgG** «ответственны» также за развитие резус-конфликта матери и эмбриона.

Константная область **IgA** кодируется α -участком гена тяжелой цепи. Этот класс антител выполняет секреторную функцию. Он в форме димера выделяется иммунной системой в полости организма и на его поверхность (в составе слез, слюны, слизи ЖКТ и дыхательных путей, а также материнского молока). Иммуноглобулины **A** — важнейший компонент «первой линии обороны» от инфекционных агентов. В крови мономерная форма **IgA** составляет около 13%.

Константная область **IgE** кодируется ϵ -участком гена тяжелой цепи. Функция антител этого класса связана, прежде всего, с присоединением к тучным клеткам. Тучные клетки — особый элемент иммунной системы. Они образуются в красном костном мозге и затем расселяются по всей соединительной ткани (основные скопления образуются под кожей и вокруг сосудов). Тучные клетки содержат большое количество веществ — медиаторов воспаления; на их поверхности находятся **Fc ϵ** -рецепторы, обеспечивающие фиксацию константной области **IgE**. Если такая фиксация произошла, то присоединение специфических антигенов к вариабельной области **IgE** вызывает секрецию тучной клеткой медиаторов воспаления (см. параграф 5.9). Эта реакция является важнейшей составляющей ответа иммунной системы на антиген.

Именно с избыточной активностью тучных клеток связаны многие случаи аллергии. Первопричиной при этом может являться резкое увеличение синтеза **IgE** (в десятки и сотни раз).

Переключение класса антител с **IgD** и **IgM** на **IgG** и **IgE** происходит под влиянием уже знакомого нам интерлейкина-4, а также интерлейкина-13 (его источником служат **T_H-2** и тучные клетки). Синтез иммуноглобулинов **G** усиливает также интерферон- γ .

Для образования **IgA** особое значение имеет интерлейкин-5 (источник — также **T_H-2** и тучные клетки) и ТФР- β (трансформирующий фактор роста β , источник которого — **B**-клетки, макрофаги, тучные клетки).

В целом процесс переключения следует воспринимать, с одной стороны, как конкуренцию альтернативных путей формирования антител, с дру-

гой — как механизм, создающий в организме оптимальное соотношение концентраций иммуноглобулинов разных классов, поскольку для эффективной защиты от инфекции важны они все.

После транскрипции информационная (матричная) РНК тяжелой цепи антитела содержит все пять участков, кодирующих константную область (α , γ , δ , ϵ и μ). Выбор класса антитела происходит за счет того, что «на пути к рибосоме» остается только один из этих участков, а четыре удаляются.

5.9. Воспалительные реакции

Воспаление в значительной мере можно рассматривать как проявление борьбы иммунной системы с антигенами на тканевом и организменном уровне. Оно сопровождается местным покраснением, разогревом, болью, отеком.

В наиболее простом случае воспалительные реакции запускаются травмой (например, порезом пальца). При этом повреждаются кожа и сосуды, а во внутреннюю среду организма вносятся антигены («грязь») и живые возбудители инфекции (рис. 5.14). Защитным системам нашего тела очень важно максимально быстро отреагировать на подобные «внешние раздражители».

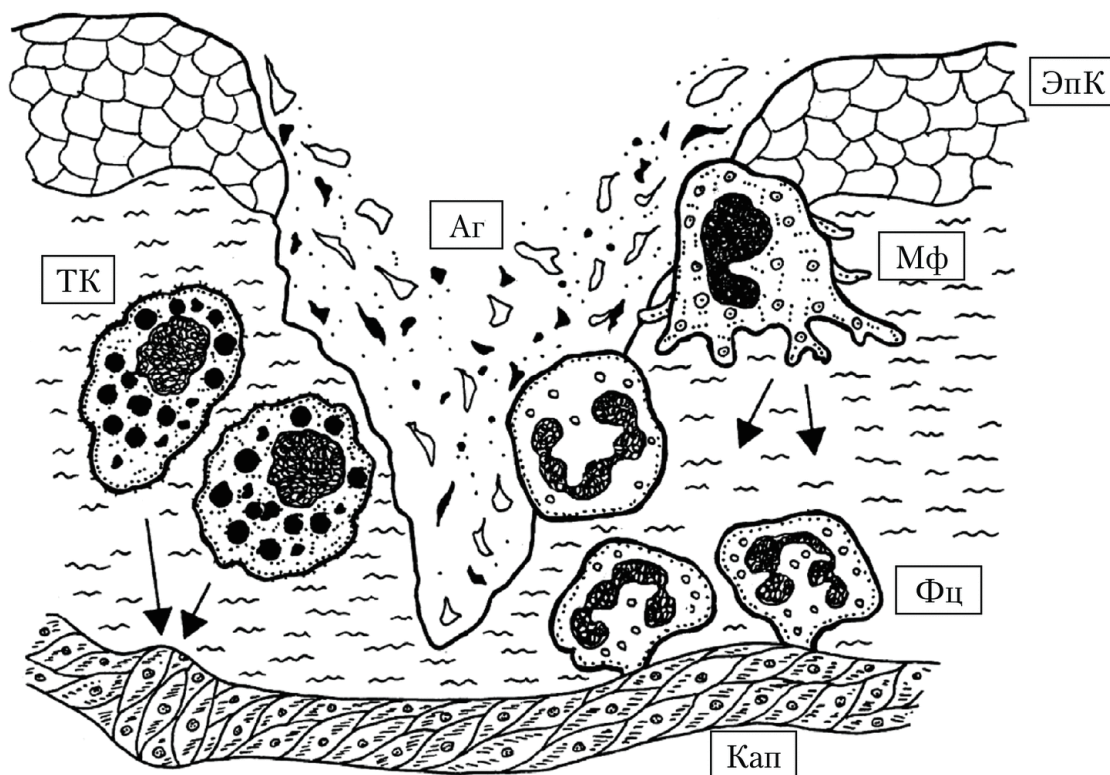


Рис. 5.14. Схема развития воспалительной реакции в ответ на повреждение поверхности кожи:

слева — две тучные клетки (ТК), справа — тканевый макрофаг (Мф) и три фагоцита крови (Фц), вышедших из капилляра; стрелками отмечено выделение тучными клетками и макрофагом медиаторов воспаления и хемотаксических факторов; Аг — чужеродные антигены; ЭпК — эпидермис кожи; Кап — кровеносный капилляр

Со стороны организма воспалительные реакции обеспечиваются целым рядом молекулярных и клеточных механизмов. Первые заключаются в срабатывании компонентов гуморального иммунитета (*C*-реактивного белка, комплемента, антител классов *IgG* и *IgM*), вторые — в активации, прежде всего, тучных клеток и макрофагов.

***C*-реактивный белок** синтезируется печенью и способен связываться с полисахаридами клеточной стенки стрептококков. Результатом является опсонизация бактерий, что усиливает реакцию на них фагоцитов и особенно комплемента.

Белки системы комплемента (их около 20) также образуются в основном печенью. Они реагируют как на бактериальные полисахариды, так и на факторы опсонизации (*C*-реактивный белок, антитела). В результате запускается каскад превращений белков комплемента, итогом чего является формирование крупных пор в оболочке клетки-мишени (рис. 5.15).

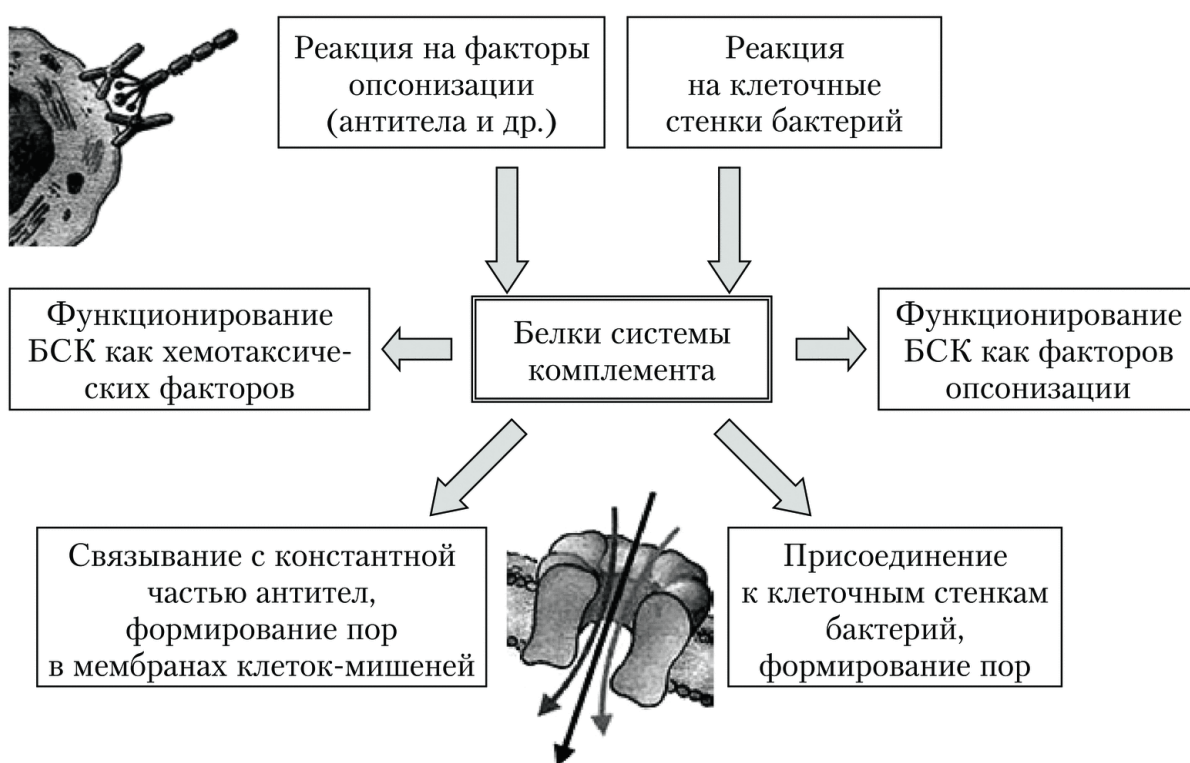


Рис. 5.15. Основные свойства и функции белков системы комплемента (БСК):

слева вверху изображен один из БСК, который присоединился к антителам, «пометившим» клетку-мишень; справа внизу показана (в разрезе) сформированная БСК пора, через которую в клетку входят нарушающие ее жизнедеятельность вещества; другие пояснения см. в тексте

Диффузия веществ и ионов через такие поры быстро нарушает химический состав цитоплазмы, и атакованная клетка гибнет. Кроме того, белки системы комплемента сами являются факторами опсонизации (на них активно реагируют макрофаги).

Тучные клетки уже были отчасти охарактеризованы выше. Их наиболее специфические признаки — связывание с *IgE* и присутствие в цитоплазме гранул (везикул) с медиаторами воспаления (рис. 5.16). В число

последних входит обширный круг веществ: гистамин, производные арахидоновой кислоты, ряд интерлейкинов, факторов роста и др.

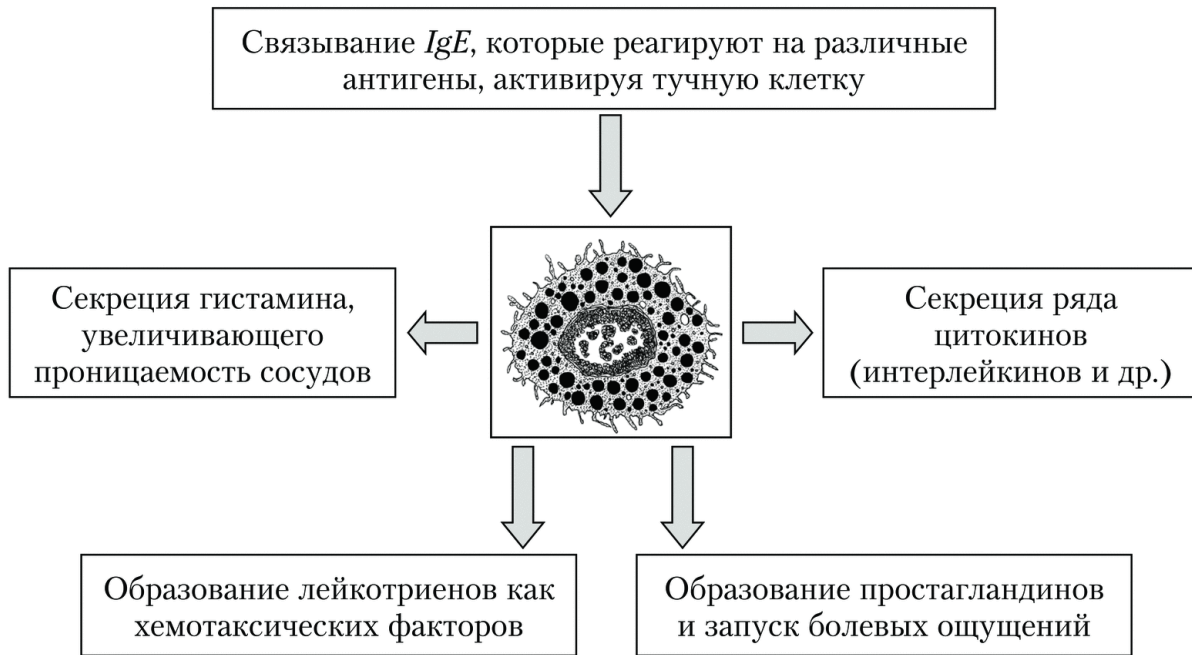


Рис. 5.16. Основные свойства и функции тучных клеток:

выделение тучными клетками медиаторов воспаления приводит к разогреву и покраснению места повреждения, развитию отека, боли; другие пояснения см. в тексте

Функция гистамина в очаге воспаления состоит в расширении мелких сосудов (прежде всего, венул). При этом действие на гладкие мышечные клетки реализуется через *H1*-рецепторы. В результате повышается проницаемость сосудистой стенки, что позволяет лейкоцитам «протискиваться» между клетками эндотелия и накапливаться в поврежденной области. Одновременно усиливается кровоснабжение очага, что вызывает покраснение и разогрев. Еще одним результатом роста проницаемости сосудов становится выход в межклеточную среду большого количества плазмы крови (развивается отек).

Арахидоновая кислота является составной частью липидов, образующих мембраны наших клеток. Помимо этого она служит предшественником медиаторов воспаления лейкотриенов и простагландинов, которые образуются, соответственно, под действием ферментов липоксигеназы и циклооксигеназы. Как лейкотриены, так и простагландины способны вызывать расширение сосудов. Кроме того, первые из них функционируют как хемотаксические факторы (вещества, привлекающие лейкоциты); вторые способствуют возникновению болевых ощущений.

Большинство ненаркотических анальгетиков являются блокаторами циклооксигеназы (аспирин, диклофенак, анальгин, ибупрофен и др.). Для ослабления боли и воспалительных процессов используются также антагонисты *H1*-рецепторов и вещества, подавляющие секреторную активность тучных клеток.

Макрофаги представляют собой обширную и разнообразную группу фагоцитов, постоянно обитающих в определенном органе (в печени, поч-

ках, селезенке, лимфатических узлах, альвеолах), причем, как правило, вне сосудов. К макрофагам относятся также клетки микроглии мозга. Обладая врожденной чувствительностью к ряду чужеродных молекул и реагируя на факторы опсонизации, макрофаги «заглатывают» антигены, вирусные частицы, целые клетки, разрушая их затем в пищеварительных вакуолях (рис. 5.17). Если фагоцитоз невозможен, то происходит атака источника антигена, сходная с описанной для клеток-киллеров.

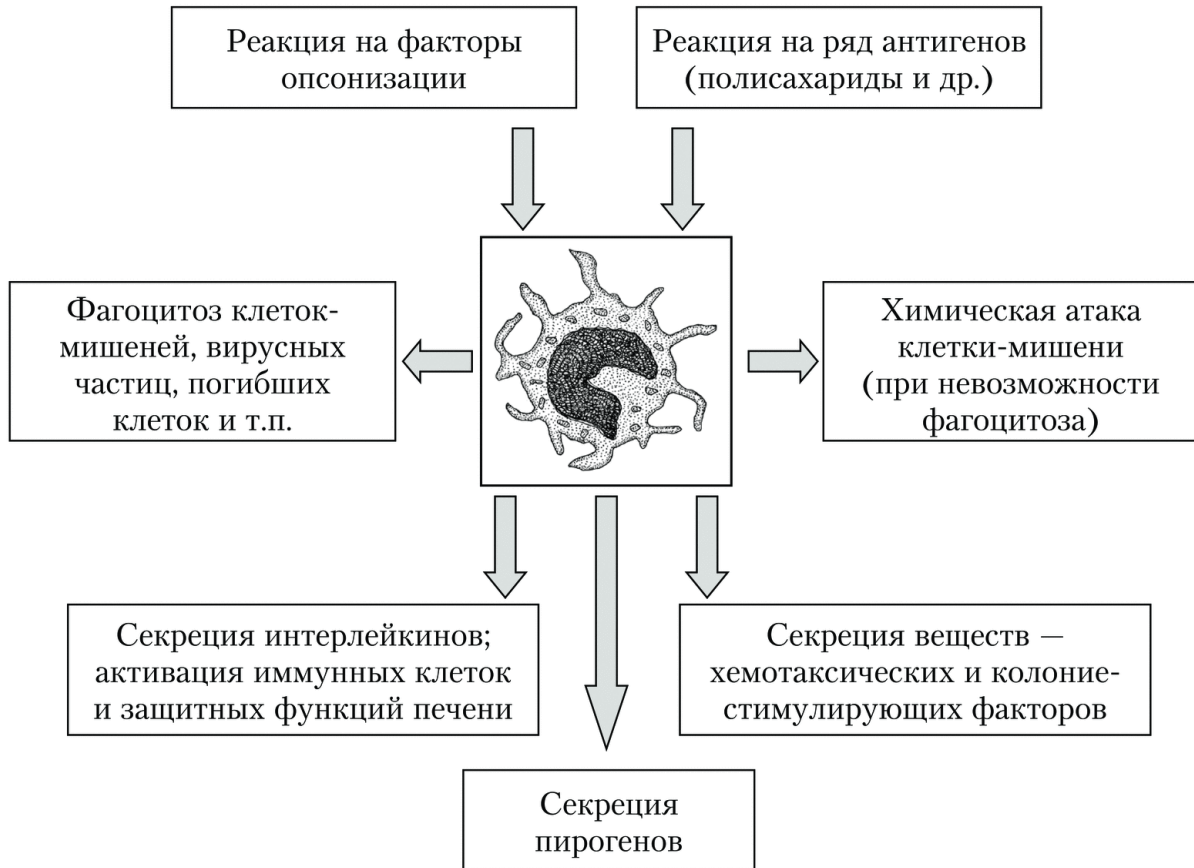


Рис. 5.17. Основные свойства и функции макрофагов:

пояснения см. в тексте

Макрофаги при активации выделяют ряд цитокинов, воздействующих на другие компоненты иммунной системы. Выше уже упоминалась роль интерлейкина-12 в выборе хелперами пути *T_H-1*. Следует отметить также выброс макрофагами интерлейкинов-1, -6 и -8. Первый из них активирует большинство элементов иммунной системы (*T*- и *B*-клетки, фагоциты, натуральные киллеры), второй усиливает выброс печенью так называемых белков острой фазы воспаления (в том числе — *C*-реактивного и входящих в систему комплемента), третий функционирует как мощный хемотаксический фактор.

Важно осознавать огромное значение макрофагов не только в реакции воспаления, но и во всей системе иммунитета. В некотором роде с них все начинается, и ими все заканчивается. Действительно, макрофаги являются ключевым элементом системы врожденного реагирования на антигены. Они же способствуют включению механизмов приобретенного иммунитета (выделяя интерлейкины и работая как АПК). И они же «ставят точку» в борьбе с инфекцией, реагируя на антитела как факторы опсонизации.

В ходе развития воспаления макрофаги получают мощную и оперативную поддержку от фагоцитов крови, которые привлекаются в поврежденную область хемотаксическими факторами (см. рис. 5.14).

Предпосылкой для этого служит вызываемое гистамином и рядом других веществ расширение сосудов (увеличение проницаемости сосудистой стенки). К основным хемотаксическим факторам относятся упомянутые выше лейкотриены и интерлейкин-8, а также некоторые фрагменты белков системы комплемента и продукты распада фибрина. Ряд медиаторов воспаления, влияющих на тонус сосудов и функционирующих как хемотаксические факторы, выделяют тромбоциты.

Сходные с хемотаксическими функции (не связанные с процессом воспаления) выполняют и другие сигнальные молекулы, например привлекающие дендритные клетки в кожу или *T*-лимфоциты в тимус.

Очень важно также то, что клетки соединительной ткани, оказавшиеся в очаге воспаления, а также макрофаги и эндотелий сосудов секретируют особые колониестимулирующие факторы — цитокины, усиливающие образование фагоцитов в красном костном мозге. В результате всякое серьезное воспаление, травма, отравление сопровождаются ростом числа лейкоцитов в крови (в несколько раз по сравнению с уровнем нормы, составляющим 5—10 тыс/мкл). Подобным, но более универсальным действием обладает интерлейкин-3. Он вырабатывается как лимфоцитами, так и фагоцитами, активируя деление стволовых клеток красного костного мозга.

Часть медиаторов воспаления действует на терморегуляторные центры гипоталамуса, вызывая лихорадку. Вещества этой группы относят к категории **эндогенных пирогенов**. В нее входят интерлейкин-1, -6, интерферон- α и ряд других соединений (например, фактор некроза опухолей — ФНО α , вырабатываемый большинством иммунных клеток и, прежде всего, макрофагами). Говорят также об **экзогенных пирогенах** — в основном компонентах бактериальных клеточных стенок. Основная часть из них вызывает лихорадку, активируя иммунную систему, но некоторые способны напрямую воздействовать на терморегуляторные зоны промежуточного мозга.

Эффекты пирогенов в гипоталамусе реализуются через запуск в нем синтеза простагландинов. В связи с этим препараты, блокирующие циклооксигеназу, используют не только как анальгетики, но и как жаропонижающие (антипиретики).

Лихорадка, по сути дела, является системной защитной реакцией организма теплокровных на инфекцию. Подъем температуры тела всего на 1—2°C заметно активизирует общий обмен веществ, фагоцитоз, выработку антител и интерферонов. Однако избыточно высокая температура нежелательна и даже опасна; в этом случае рекомендуется использовать жаропонижающие препараты.

5.10. Вакцины и сыворотки

В том случае, когда устойчивость к инфекции возникает в результате перенесенного заболевания («естественным образом»), говорят о естественном активном иммунитете. Однако инфицирование представляет

для организма серьезную опасность. Отсюда вытекает идея **вакцинации** — искусственного введения факторов, имитирующих инфекцию, но не столь повреждающих клетки, ткани и органы. Такие факторы могут быть отнесены к трем группам:

- 1) отдельные антигены микроорганизмов («избранные» фрагменты бактериальных клеточных стенок, оболочек вирусов и т.п.);
- 2) мертвые возбудители заболевания;
- 3) живые, но сильно ослабленные возбудители заболевания.

Вакцины первой группы максимально специфичны. Однако они слабее всего активируют иммунную систему и, кроме того, отличаются более высокой стоимостью.

Определенным недостатком вакцин второй группы является введение в организм множества типов антигенов. В результате иммунитет может оказаться недостаточно специфически настроенным на конкретную инфекцию. Вместе с тем, разнообразные по химической природе антигены значимее влияют на лимфоциты и выработку цитокинов, что обеспечивает более надежное формирование антител.

В последнем случае вакцина обеспечивает формирование иммунитета с максимальной степенью надежности. Даже ослабленная бактерия или вирус некоторое время размножаются в организме, что приводит к более длительному и интенсивному влиянию антигенов на иммунную систему. Однако, сходный эффект может быть достигнут повторным введением вакцин, относящихся к первой и второй группам. Это имеет свои преимущества, поскольку живые возбудители в небольшом проценте случаев способны вызвать заболевание, по тяжести мало уступающее реальному.

Иммунитет, сформированный в результате вакцинации, называют *искусственным активным*.

Термин «вакцинация» образован от латинского *vacca* — корова. Это связано с тем, что первая вакцина, предложенная Эдвардом Дженнером и защищающая от натуральной оспы, является возбудителем гораздо менее опасной для человека коровьей оспы (третья группа вакцин).

Изобретение и развитие системы вакцинации — крупнейшее достижение медицины, сохранившее и сохраняющее миллионы жизней. В первую очередь, это касается таких страшных заболеваний как чума, оспа, холера, желтая лихорадка. Обязательное вакцинирование новорожденных в Российской Федерации обеспечивает формирование иммунитета к гепатиту В, туберкулезу, дифтерии, коклюшу, столбняку, полиомиелиту, гемофильной инфекции, кори, паротиту, краснухе. Одним из актуальнейших направлений иммунологии является поиск и разработка вакцин, способных предотвратить раковые заболевания.

Важно, что некое подобие вакцинации происходит и в естественных условиях. Источником бактериальных антигенов является при этом микрофлора кишечника.

В настоящее время при серьезных инфекционных заболеваниях используют антибиотики — соединения, нарушающие обмен веществ в бактериальных клетках. Сходным действием обладают и специфические антивирусные препараты. Антибиотики останавливают (замедляют) размножение

возбудителя, в результате чего иммунная система «получает передышку», может включить все механизмы защиты и запустить синтез соответствующих антител.

В тяжелых случаях еще один путь помощи больному — введение уже готовых антител. Тогда говорят о формировании *искусственного пассивного иммунитета*. Источником антител может являться кровь здоровых людей (смешивают иммуноглобулины, полученные из сыворотки нескольких сотен доноров); кровь людей, перенесших заболевание; кровь животных, которым искусственно вводился возбудитель. Наиболее современный способ получения антител — создание с помощью методов генной инженерии культур, сходных с В-лимфоцитами клеток.

Зачастую использование готовых антител («сывороток») жизненно необходимо при укусе ядовитого животного (змеи, паука, скорпиона). Соответствующие яды, как правило, представляют собой белковые молекулы, и своевременное введение антител способно заблокировать их повреждающее действие на ткани и органы.

Известен еще один тип иммунитета. Это довольно узкий круг ситуаций, когда организм получает уже готовые антитела не в результате медицинского вмешательства, а естественным образом (*естественный пассивный иммунитет*). Речь идет о передаче иммуноглобулинов от матери к ребенку. Она имеет место:

- во время эмбрионального развития (проникновение IgG через плаценту);

- во время грудного вскармливания (gAI в материнском молоке).

В последнем случае антитела остаются в желудочно-кишечном тракте. Исключением являются самые первые дни жизни младенца, когда он потребляет не молоко, а молозиво — секрет грудных желез, очень богатый как IgA, так и IgG. В это время в кишечнике функционирует особый (аналогичный плацентарному) механизм для переноса IgG в кровь новорожденного.

Грудное вскармливание является серьезной защитой ребенка от инфекции. Оно облегчает раннее постнатальное развитие, способствует созреванию многих систем организма в более «комфортных» условиях. Иммуноглобулины, видимо, являются одной из причин того, что IQ (англ. *intelligence quotient* — коэффициент интеллекта) детей, находившихся на длительном естественном вскармливании, оказывается более высок.

5.11. Иммунологическая недостаточность и гиперчувствительность

Как и всякая сложная система (в том числе нервная), иммунитет может характеризоваться ослабленной либо избыточной активностью. В первом случае говорят о его недостаточности (дефиците), во втором — об аллергических и аутоиммунных реакциях.

Иммунологическая недостаточность может быть врожденной и приобретенной.

Врожденная иммунологическая недостаточность обусловлена нарушениями функций генов, имеющих решающее значение для нормальной дея-

тельности макрофагов, лимфоцитов, системы комплемента и т.д. Наиболее часто регистрируемые отклонения — недостаток секреции *IgA* в полости организма, а также общее ослабление фагоцитарной активности. Они встречаются в соотношении 1 : 500 и 1 : 2000, соответственно. В этих случаях человек существенно менее устойчив к различным инфекциям (прежде всего, дыхательных путей и кожи). Реже отмечаются такие тяжелые нарушения, как полное отсутствие антител, потеря способности лимфоцитов к делению и т.п. (общая встречаемость около 1 : 10 000). В подобных ситуациях ребенок почти беззащитен против возбудителей заболеваний, и ему необходимо постоянное введение донорских иммуноглобулинов.

В настоящее время уже имеется успешный опыт генной терапии тяжелых врожденных иммунодефицитов. Для этого в клетки красного костного мозга, предварительно выделенные из организма пациента, вносят «правильные» гены. Затем обеспечивается размножение таких клеток в лабораторных условиях, после чего они возвращаются в тело больного.

Приобретенная иммунологическая недостаточность обусловлена хроническим стрессом, неправильным питанием (например, сниженным потреблением белка и витаминов), травмами, инфекционными заболеваниями. В ряду последних наибольшую опасность представляет ВИЧ (вирус иммунодефицита человека). ВИЧ обладает двумя свойствами, чрезвычайно затрудняющими борьбу с ним: специфически поражает лимфоциты и мутирует с настолько высокой скоростью, что система приобретенного иммунитета не успевает сформировать полноценные защитные реакции.

Для лечения иммунодефицитов используются:

- общеукрепляющие методы и процедуры;
- заместительная терапия (введение иммуноглобулинов, интерферонов, лизоцима и др.);
- введение иммуностимуляторов — некоторых интерлейкинов, а также специально разработанных комплексов антигенов, активирующих различные звенья иммунной системы.

Аллергические реакции проявляются в форме избыточной (иногда — очень бурной) активации иммунитета в ответ на появление антигенов либо в форме атаки собственных молекул организма. Выделяют четыре основные группы аллергий: связанные с *IgE*; обусловленные накоплением иммунных комплексов; вызванные активацией *T*-хелперов (но не *B*-клеток); аутоиммунные нарушения.

В первом случае, как правило, наблюдается повторное (часто — очень длительное) поступление антигена извне, причем такой антиген может быть совершенно безвредным соединением (пыльца растений, некоторые белки пищи, шерсть домашних животных). В таких условиях, а также при наличии определенной врожденной предрасположенности к формированию аллергии происходит не просто синтез значительного количества специфических антител класса *IgE*, но эти антитела в большом количестве связываются с поверхностью тучных клеток, уменьшая порог их активации. В итоге даже небольшие количества антигена («аллергена») начинают запускать воспалительные реакции, проявляющиеся как насморк, слезотечение, спазм бронхов, покраснение кожи, зуд. Именно такие

симптомы в быту чаще всего называют «аллергия». Для их устранения используют различные противовоспалительные препараты (антигистаминные, снижающие активность тучных клеток и др.), но наиболее действенный метод — выявить аллерген и, по возможности, избегать контакта с его источниками.

Негативные эффекты, связанные с иммунными комплексами, чаще всего обусловлены наличием в организме человека постоянного очага инфекции (например, при хронической ангине). В этом случае имеет место связывание значительного количества антител с компонентами бактериальных клеток (так образуются «иммунные комплексы»). В норме такие комплексы улавливаются и разрушаются макрофагами печени. Если же концентрация комплексов в крови значительно возрастает, то они могут временно откладываться на стенках мелких сосудов (там, где идет интенсивная фильтрация плазмы). Опасность этого явления обусловлена тем, что фагоциты, реагируя на присутствие антител, начинают атаковать участки сосудистой стенки, окружающие иммунные комплексы. В тяжелых случаях такая атака приводит к формированию микротромбов и, что особенно опасно, нарушению функции почек. Накопление иммунных комплексов может происходить также при хроническом вдыхании аллергена и некоторых аутоиммунных заболеваниях.

В особую группу выделяют аллергии, не сопровождающиеся усиленным образованием антител и обусловленные исключительно *T*-хелперами (точнее, *T_H-1*). Примером может служить воспаление кожи при ношении никелевого браслета. Атомы никеля слишком малы, чтобы вызвать реакцию *B*-клеток. Однако, соединившись с белковыми молекулами, они захватываются и представляются дендритными клетками (в комплексе с фрагментами белков). В результате возможна активация некоторых клонов *T_H-1*. Выделяемые *T_H-1* цитокины, в свою очередь, влияют на макрофаги, которые запускают и поддерживают воспалительный процесс во всей области проникновения антигена. При некоторых видах инфекций *B*-клетки оказываются недостаточно чувствительными к специфическим антигенам возбудителя (при туберкулезе, ряде кожных заболеваний). Тогда вокруг пораженной зоны скапливаются активированные *T_H-1* и макрофаги, пытаясь ограничить распространение инфекции. При этом образуется очаг хронического воспаления, называемый гранулемой.

Первопричиной большинства аутоиммунных патологий можно считать недостаточную эффективность негативной селекции (см. параграф 5.7). Этот процесс устраняет, прежде всего, клоны лимфоцитов, активно реагирующие на собственные молекулы организма. При этом всегда сохраняется вероятность того, что некоторый аутоантиген не будет должным образом презентирован либо встреча с ним клетки — родоначальницы клона лимфоцитов, не состоится. Кроме того, аутоантиген может лишь «слегка» активировать лимфоцит, что окажется недостаточно для запуска апоптоза. Но если аналогичная молекула появится в избытке во внутренней среде организма после окончания периода созревания лимфоцитов, не исключено, что активация *T*- и *B*-клеток все же произойдет (в результате чего появятся аутоантитела).

Что служит решающим толчком для развития аутоиммунного процесса?

В ряде случаев возбудители инфекционных заболеваний имеют антигены, сходные с собственно присущими человеку. Формирование реакции на такие антигены может вести к последующей аутоиммунной атаке (при некоторых артритах, рассеянном склерозе, миокардитах).

Концентрация «свободных» аутоантигенов в плазме и межклеточной среде резко возрастает в случае травм. В результате может формироваться аутоиммунная реакция на белки, характерные для кожи, соединительной ткани, а также на ДНК собственных клеток («системная красная волчанка»).

В очаге хронического воспаления на фоне выделения соответствующих цитокинов обычные клетки могут начать интенсивную презентацию собственных антигенов на белках ГКГС-II (в дополнение к презентации на белках ГКГС-I), активируя «аутоиммунные» клоны *T*-хелперов.

В ходе деятельности эндокринных желез многие их внутриклеточные белки выносятся (при секреции гормонов) в межклеточную среду. В результате эндокринные железы (щитовидная, поджелудочная, надпочечники) с повышенной вероятностью оказываются мишенью аутоиммунной атаки.

Аутоиммунными заболеваниями страдает примерно один человек из 20, причем вероятность развития патологии резко увеличивается с возрастом. В целях лечения нередко приходится применять иммуносупрессоры — особые вещества, подавляющие функции иммунной системы. Иммуносупрессоры, как правило, принимают и после пересадки сердца, легкого, почки (для ослабления реакции отторжения донорского органа).

В заключение отметим следующее. Иммунная система — одна из сложнейших составляющих нашего организма. Как уже было сказано, она является членом регуляторной триады, взаимодействуя с нервной и эндокринной системами. Наиболее изученным примером влияния этих систем на иммунитет служит ситуация хронического стресса, когда активность мозга и выделение ряда гормонов подавляют функции лимфоцитов и фагоцитов. Примером воздействия цитокинов на работу мозга служит ухудшение формирования долговременной памяти при введении высоких доз интерферонов. Причина состоит в том, что интерфероны, влияя на рибосомы, тормозят трансляцию и тем самым осложняют модификацию синаптических контактов. Вместе с тем, многие интерлейкины в низких дозах вызывают общую активацию нервных процессов, что, как правило, облегчает процессы обучения.

Результатом ряда патологий иммунной системы являются нарушения работы нервных клеток (рассеянный склероз, миастения). Вместе с тем, знания о принципах работы иммунной системы служат отправной точкой для поиска иммунологических методов борьбы с болезнью Альцгеймера («сыворотка» против бета-амилоидов), депрессивными расстройствами (формирование аутоиммунной реакции на моноаминоксидазу (фермент, разрушающий дофамин, НА и серотонин), «вакцин» против никотина и наркотиков (предотвращение образования соответствующих зависимостей).

Резюме

1. В основе иммунитета лежит способность организма к защите от проникших внутрь чужеродных веществ — антигенов. Источниками антигенов являются, в первую очередь, вирусы и бактерии, а также химические соединения, попавшие в организм в молекулярной форме.

2. Защитные механизмы, врожденно присущие организму, обеспечивают систему врожденного иммунитета, которая реагирует на антиген в течение минут и часов. Приобретенный иммунитет обусловлен сохранением памяти о предыдущих появлениях антигена, причем процесс «обучения» занимает дни и недели, а результатом является формирование интенсивного, быстрого ответа на повторную инфекцию.

3. Врожденный гуморальный иммунитет обеспечивают различные соединения белковой природы (лизоцим, *C*-реактивный белок, система комплемента, интерфероны). Врожденный клеточный иммунитет обеспечивают фагоциты, макрофаги, натуральные киллеры, тучные и дендритные клетки.

4. Приобретенный иммунитет также делится на гуморальный и клеточный. Первый обеспечивают антитела; второй — *B*- и *T*-лимфоциты. Большинство иммунных клеток образуется и созревает в красном костном мозге. Развитие *T*-лимфоцитов завершается в тимусе.

5. Белки-антитела образуются *B*-клетками. Антитела состоят из высоковариабельных областей, специфично связывающих антигены, и константных участков, на которые реагирует система врожденного иммунитета. Области, связывающие антигены, различаются у разных *B*-клеток и формируются за счет случайных генетических перестроек в ходе созревания лимфоцитов.

6. Каждый *B*-лимфоцит продуцирует антитела с одним типом вариабельной области. Присоединение антигена к антителу активирует *B*-лимфоцит, запуская его деление и образование клона. Часть клона (плазматические клетки) начинает интенсивный синтез антител, выбрасывая их в кровь, а часть — становится «клетками памяти», реагирующими на повторное появление антигена.

7. Вторым фактором, запускающим деление *B*-лимфоцита, является его встреча с *T*-хелпером, обладающим рецептором к тому же антигену, что и *B*-лимфоцит. Антиген «поставляется» *T*-хелперу особой антиген-презентирующей клеткой (дендритной либо макрофагом).

8. Собственные антигены организма презентуются на поверхности его клеток. Затем с этими антигенами контактируют *T*-киллеры. Если обнаружится высокое сродство рецептора *T*-киллера с антигеном, то лимфоцит атакует и убивает клетку-мишень.

9. Рецепторы *T*-клеток, как и антитела, имеют вариабельные области (результат генетических перестроек). Разнообразие рецепторов и антител настолько велико, что лимфоциты способны реагировать на любой попавший в организм антиген. Для предотвращения аутоиммунных реакций *B*- и *T*-клетки в ходе созревания проходят негативную селекцию (при реакции на собственные антигены подвергаются апоптозу).

10. Сохраняя относительную стабильность вариабельной области антигена, каждая клетка клона В-лимфоцитов может менять его константный участок, формируя один из пяти классов иммуноглобулинов: *IgM* и *IgG* (основные классы; присутствуют в плазме крови), *IgD* (рецепторы не активированной В-клетки), *IgA* (секретируются в составе слюны, молока и др.), *IgE* (связываются с поверхностью тучных клеток).

11. При проникновении инфекции в организм на нее, в первую очередь, реагируют макрофаги и тучные клетки. Медиаторы воспаления, выделяемые макрофагами и тучными клетками, вызывают расширение мелких сосудов, разогрев, покраснение и боль в области воспаления, а также привлекают фагоциты крови.

12. На следующем этапе с антигенами соединяются находившиеся в плазме крови иммуноглобулины *G* и *M*. Такое присоединение (опсонизация) провоцирует атаку системы врожденного иммунитета и активацию новых клонов В-лимфоцитов; в результате через несколько дней в кровь начинают поступать дополнительные типы антител.

13. Иммунитет, возникший в результате перенесенного заболевания, называют естественным активным; в результате вакцинации (введения антигенов) — искусственным активным; после инъекции сыворотки (готовых антител) — искусственным пассивным; при передаче антител от матери ребенку (через плаценту во время беременности, а также через молозиво и молоко) — естественным пассивным.

Ключевые слова

Антиген, врожденный и приобретенный иммунитет, гуморальный и клеточный иммунитет, система комплемента, интерфероны, фагоциты, макрофаги, натуральные киллеры, тучные клетки, дендритные клетки, антитела, иммуноглобулины, В-лимфоциты, Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-киллеры, красный костный мозг, тимус, плазматические клетки, клетки памяти, антиген-презентирующие клетки, белки главного комплекса гистосовместимости, селекция лимфоцитов, цитокины, интерлейкины, медиаторы воспаления, опсонизация, вакцина, сыворотка, аллергия, аутоиммунные заболевания.

Antigen, innate and acquired immunity, humoral and cell-mediated immunity, complement system, interferons, phagocytes, macrophages, natural killer cells, mast cells, dendritic cells, antibodies, immunoglobulins, B-lymphocytes, T-lymphocytes, T-helper and T-killer cells, red bone marrow, thymus, plasma cells, memory cells, antigen-presenting cells, proteins of major histocompatibility complex, selection of lymphocytes, cytokines, interleukins, inflammatory mediators, opsonization, vaccine, serum, allergy, autoimmune disease.

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое антиген? Каковы источники антигенов, проникающих в наш организм?
2. Сравните в самом общем виде системы врожденного и приобретенного иммунитета, гуморального и клеточного иммунитета.
3. Каковы функции лизоцима и С-реактивного белка?
4. Каковы функции белков системы комплемента?
5. Расскажите об антивирусной активности интерферонов.

6. Опишите строение белков-антител. В чем заключаются функции разных участков молекулы антитела?
7. Как происходит активация *B*-лимфоцитов при высокой концентрации антигена? Что является результатом этого процесса?
8. Как происходит активация *B*-клеток с помощью *T*-хелперов? Как участвуют в этом процессе антиген-презентирующие клетки?
9. Сравните функции белков ГКГС-I и ГКГС-II.
10. Сравните функции *T*-хелперов первого типа и *T*-хелперов второго типа.
11. Какую роль в процессах взаимодействия клеток иммунной системы играют интерлейкины-2, -4, -10, -12?
12. Какие клетки являются источником интерферона- γ ? Расскажите о функциях этого интерлейкина.
13. Сравните функции натуральных и *T*-киллеров.
14. В чем состоит суть процессов позитивной и негативной селекции лимфоцитов?
15. Охарактеризуйте пять классов антител и их функции.
16. Какова функция тучных клеток? Что вы знаете о медиаторах воспаления?
17. Какие основные события характерны для воспалительного процесса при травме?
18. Какова роль в процессах воспаления хемотаксических факторов, пирогенов, колониестимулирующих факторов?
19. Охарактеризуйте основные функции макрофагов.
20. Почему разные типы вакцин различаются по эффективности?
21. Расскажите о пассивном естественном иммунитете.
22. Каковы способы лечения иммунодефицитов?
23. Каковы причины и проявления аллергий, связанных с накоплением иммунных комплексов и избыточной активностью *IgE*?
24. В чем состоит суть аутоиммунных заболеваний? Приведите примеры.
25. Что является толчком к развитию аутоиммунной патологии?

Темы для докладов и рефератов

1. Гуморальный естественный иммунитет.
2. Строение и функции антител. Классы антител.
3. Жизненный цикл *B*-лимфоцитов.
4. Антиген-презентирующие клетки — переносчики антигенов.
5. *T*-хелперы: выбор пути и функции.
6. Клетки-киллеры (натуральные и *T*-киллеры).
7. Макрофаги: разнообразие форм и функций.
8. Фагоциты крови: разнообразие форм и функций.
9. Интерлейкины: первая восьмерка.
10. Интерлейкины: от десятого и выше.
11. Врожденные иммунодефициты.
12. Приобретенные иммунодефициты. ВИЧ и СПИД.
13. Аллергии, связанные с *IgE*.
14. Гиперчувствительность, связанная с накоплением иммунных комплексов.
15. Аутоиммунные заболевания.

Аналитические задачи

1. Эволюция ряда бактерий и вирусов привела к тому, что они приобрели способность быстро меняться на молекулярном уровне («мутировать»). Как вы думаете, с чем это связано? Как это сказывается на восприимчивости людей к соответствующим инфекциям?

2. Почему самые лучшие результаты при пересадках органов получаются тогда, когда донорами являются ближайшие родственники?

3. Мужские и женские половые гормоны по-разному влияют на активность иммунной системы. На какие клетки направлено это влияние, если у мужчин чаще встречаются онкологические заболевания, а у женщин — аутоиммунные?

4. Изобретатель вакцинации Эдвард Дженнер подвергался многочисленным нападкам и насмешкам со стороны прессы. Есть ли здесь аналогия сегодняшнему отношению средств массовой информации к генной инженерии и ген-модифицированным организмам?

5. У одного вашего знакомого возникла аллергическая реакция на пыльцу (слезятся глаза, насморк), у другого — на арахис (как компонент пищи). Какие способы борьбы с аллергией им, скорее всего, порекомендует врач?

6. Почему травмы и хирургические вмешательства увеличивают риск аутоиммунных заболеваний?

7. Мальчик Игорь, с младенчества росший в очень чистой квартире, пойдя в детский сад, стал часто болеть. Мальчик Слава, воспитывавшийся в не столь стерильной обстановке, редко болел как до детского сада, так и во время его посещения. В чем причина разной устойчивости к инфекциям у Игоря и Славы?

8. Целый ряд иммуностимуляторов представляют собой смесь фрагментов бактериальных клеточных стенок или оболочек вирусов. Как вы объясните действие таких препаратов?

9. У пациента появились первые симптомы гриппа. Что эффективнее всего использовать в такой ситуации — интерфероны, антигистаминные препараты или антибиотики? Почему?

10. Для лечения целого ряда патологий иммунной системы в настоящее время применяют антитела к антителам. О каких патологиях идет речь?

Раздел III

ФИЗИОЛОГИЯ

КРОВООБРАЩЕНИЯ



Глава 6

ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЦА

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- строение сердца и его место в системе кровообращения, клапанный аппарат сердца, строение сердечной стенки и особенности миокарда, проводящей системе сердца, природу сердечной автоматии;
- особенности нервной и гуморальной регуляции работы сердца;

уметь

- описывать механизмы работы створчатых и полулунных клапанов;
- сравнивать строение скелетной и сердечной мышцы;
- объяснять ионную природу автоматии клеток проводящей системы сердца и роль ионов кальция в сокращении клеток рабочего миокарда;

владеть

- базовыми навыками расшифровки электрокардиограммы;
 - методами определения тонов сердца;
 - анализом симпатических и парасимпатических вегетативных влияний на работу сердца по их проявлениям.
-

6.1. Общие положения

Выполнять свои многочисленные функции кровь способна, только находясь в непрерывном движении — **кровообращении**. Это движение обеспечивается сердечно-сосудистой системой. Роль насоса в ней выполняет сердце, а сосуды обеспечивают доставку крови ко всем органам и тканям, эффективный обмен между кровью и тканевой жидкостью и возврат крови обратно в сердце. Ввиду большой важности для организма сердечно-сосудистая система обладает очень высокой надежностью. Надежность работы сердца, например, обеспечивают несколько собственных автоматических генераторов ритма, особая система передачи возбуждения, особая сердечная мускулатура, особое кровоснабжение сердечной мышцы и особая внутрисердечная НС. В сосудах надежность выполнения функций обеспечивается сложным многослойным строением стенок и всей «архитектурой» сосудистого русла. Это позволяет сосудам не просто проводить кровь, но и оптимизировать основные параметры ее потока, обеспечивая наилучшее выполнение кровью обменных функций.

6.2. Строение и функции сердца

Сердце состоит из двух последовательных насосов: первый проталкивает кровь в легкие, где она насыщается кислородом и отдает углекислый

газ (*легочный* или *малый круг кровообращения*); второй доставляет кровь, обогащенную кислородом, ко всем органам и тканям организма (*системный* или *большой круг кровообращения*). Насос, обслуживающий легочный круг кровообращения, располагается в правой половине сердца, а обслуживающий системный круг кровообращения — в левой половине сердца. Левая и правая половины сердца разделены непроницаемой перегородкой. Каждая половина делится на две сообщающиеся камеры: тонкостенное предсердие и толстостенный желудочек. Их разделяет перегородка, содержащая створчатый клапан, который обеспечивает движение только в одном направлении — из предсердия в желудочек (рис. 6.1).

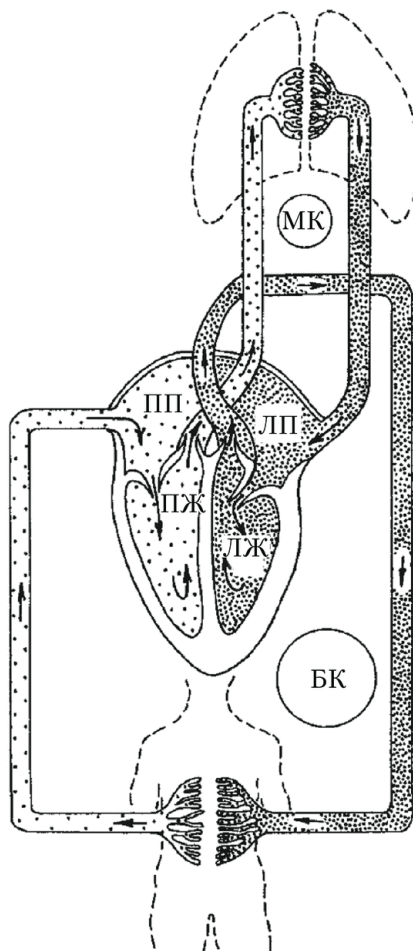


Рис. 6.1. Камеры сердца и круги кровообращения:

БК — большой (системный) круг кровообращения; МК — малый (легочный) круг кровообращения; ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек

В правой половине сердца клапан между предсердием и желудочком имеет три створки, а в левой — две. Створки клапанов смыкаются во время сокращения желудочков, предотвращая возврат крови в предсердия. Створки с помощью сухожильных нитей соединены с сосочковыми мышцами желудочков. При сокращении этих мышц сухожильные нити натягиваются и не дают возможности створкам клапанов выворачиваться в сторону предсердий (рис. 6.2).

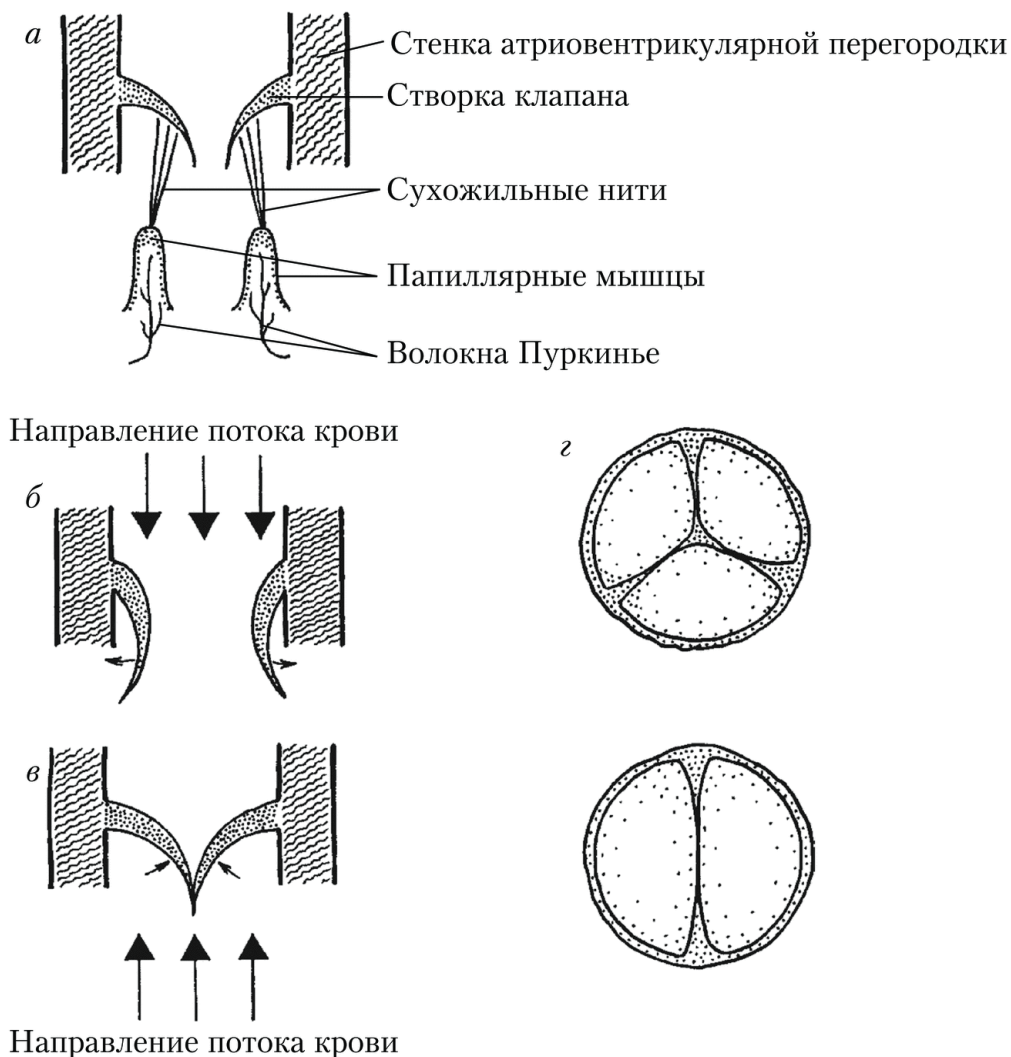


Рис. 6.2. Строение и работа створчатого клапана:

а — основные элементы клапана; *б* — открытие клапана при движении крови из предсердия в желудочек; *в* — закрытие клапана при обратном потоке крови; *г* — расположение створок в трехстворчатом (вверху) и двустворчатом клапанах (внизу)

Перемещение крови в сердце только в одном направлении, помимо внутрисердечных створчатых клапанов, обеспечивают клапаны, лежащие в начале легочной артерии и в начале аорты. Эти клапаны относятся к кармашковому типу. Они предотвращают возврат крови в желудочки во время их расслабления. Сходные с клапанами функции выполняют мышечные сфинктеры, расположенные в стенках полых вен на границе с предсердиями. Эти сфинктеры перекрывают вены во время сокращения предсердий и предотвращают возврат крови (рис. 6.3).

Если система клапанов определяет направление движения крови внутри сердца, то само движение происходит благодаря ритмичному последовательному сокращению стенок сердца.

Сердечная стенка имеет несколько **слоев**, выполняющих разные функции. Снаружи сердце и части крупных сосудов окружены соединительнотканной двухслойной оболочкой — околосердечной сумкой (*перикардом*). Ее внутренний листок прирастает к сердцу, образуя наружный слой его

стенки — *эпикард*. Между листками сумки содержится небольшое количество жидкости, которая обеспечивает смазку постоянно движущемуся сердцу. Эластичность перикарда мала, что позволяет ему препятствовать внезапному перерастяжению сердечных камер.

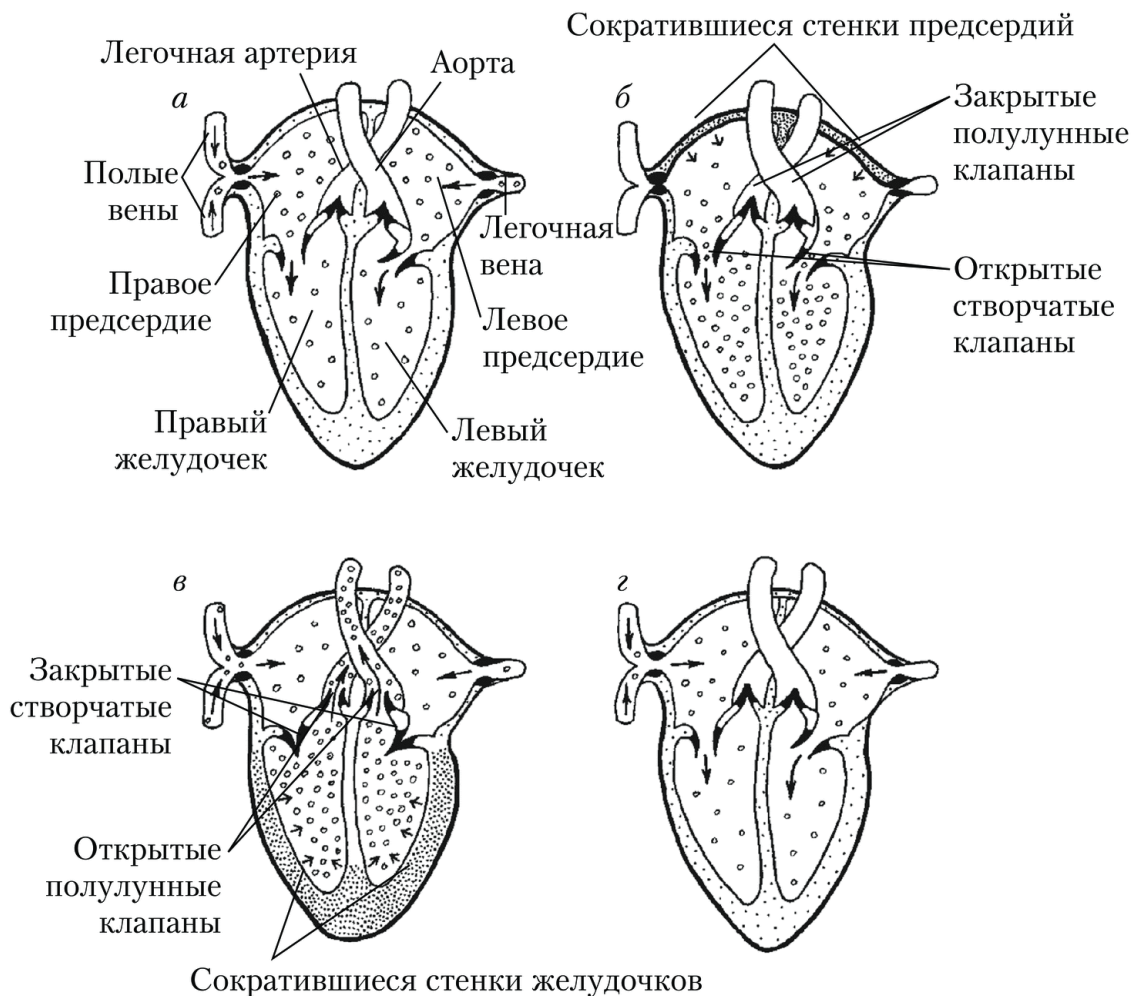


Рис. 6.3. Работа клапанов сердца на разных фазах сердечного цикла:

- а* — предсердия и желудочки расслаблены и заполняются кровью из вен;
- б* — предсердия сокращаются и выталкивают кровь в желудочки; *в* — предсердия расслабляются, а желудочки сокращаются, выталкивая кровь в артерии;
- г* — желудочки расслабляются, предсердия заполняются новой порцией крови из вен

Внутренний слой стенки сердца состоит из эндотелиальных клеток, располагающихся на базальной мембране. Этот слой называется *эндокардом*. Эндотелиальные клетки имеют большое количество рецепторов, которые обеспечивают сложное взаимодействие сердечной стенки с перекачиваемой кровью. Между эндокардом и эпикардом располагается *миокард* — слой сердечной мускулатуры, благодаря которой сердце способно выполнять свою насосную функцию.

Различия сердечной и скелетных мышц

1. Клеточное строение сердечной мышцы отличается от строения скелетных мышц, хотя сердечная мышца тоже относится к поперечно-полосатым. Скелетные мышцы состоят из волокон, которые являются анатомическими синцитиями, т.е. многоядерными структурами, образовавшимися

в результате слияния одноядерных клеток-предшественниц. Сердечная мышца тоже состоит из волокон, но они являются функциональными синцитиями, т.е. в них клетки сохраняют самостоятельность, хотя и работают совместно. Мышечные клетки сердца контактируют друг с другом при помощи вставочных дисков, образованных клеточными мембранами. Во вставочных дисках находятся щелевые контакты (нексусы), представляющие собой, по сути дела, электрические синапсы (рис. 6.4). Благодаря нексусам импульсы, запускающие сокращение сердца, беспрепятственно распространяются от одной мышечной клетки к другой.

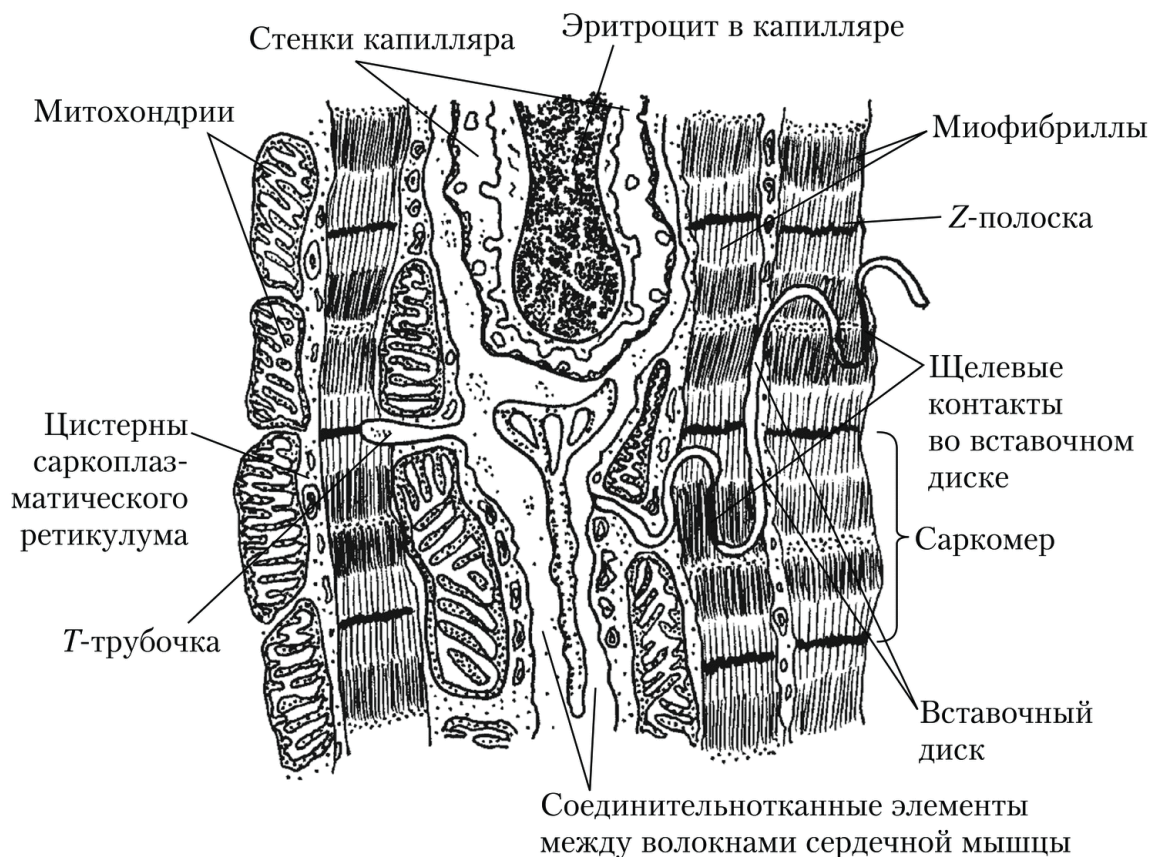


Рис. 6.4. Микроскопическое строение сердечной мышцы (рисунок с микрофотографии)

Многие клетки сердечной мышцы имеют выросты, с помощью которых они вступают в контакт с клетками соседних волокон (рис. 6.5). Благодаря этой особенности строения функциональным синцитием становится вся сердечная мышца, а не одно волокно. Считается, что миокард состоит из двух функциональных синцитиев: предсердного и желудочкового.

Важным анатомическим отличием сердечной мышцы от скелетной является более высокая капилляризация, что указывает на очень активное потребление кислорода (см. рис. 6.5). Это подтверждается присутствием в клетках сердечной мышцы большого количества митохондрий. Их плотность в сердечной мышце в несколько раз выше, чем даже в быстрой скелетной мышце (см. рис. 6.4).

Автоматия сердца. Среди основной массы клеток сердечной мышцы, которые образуют рабочий миокард, встречаются клетки, имеющие менее

развитый сократительный аппарат. Их основной функцией является не сокращение, а генерация и проведение электрических сигналов. В стенке сердца эти клетки образуют единую систему, которая получила название проводящей системы сердца.

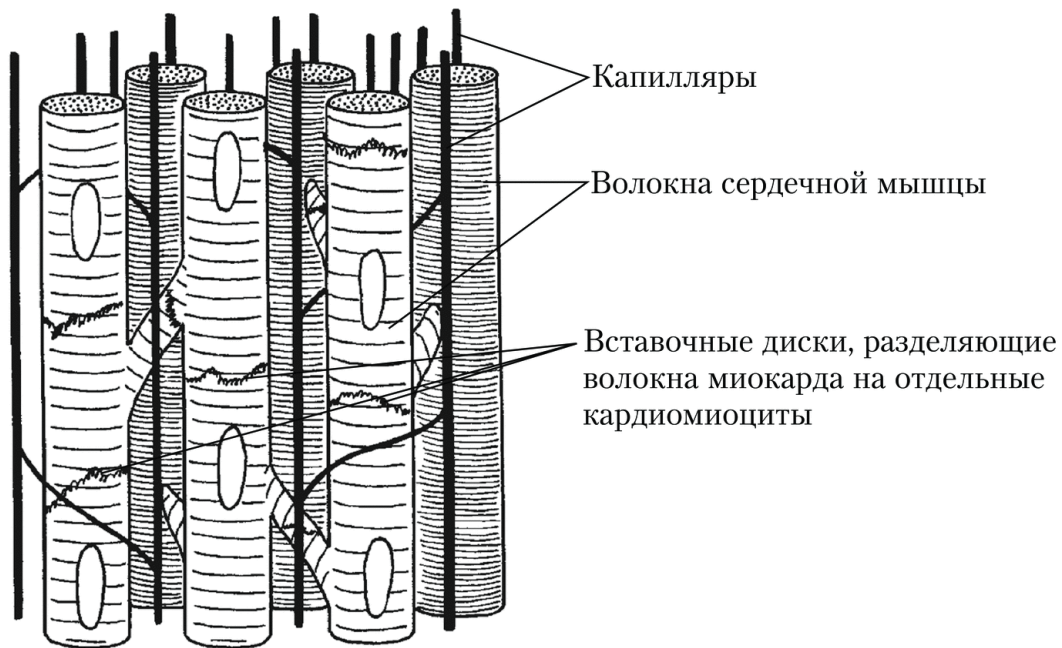


Рис. 6.5. Клеточная структура миокарда и расположение капилляров, обеспечивающих его кровоснабжение

Проводящая система сердца состоит из клеток, обладающих способностью самопроизвольно, без внешних воздействий, генерировать электрические импульсы с относительно постоянной частотой. Эта способность называется автоматией и связана с присутствием в клеточных мембранах особых типов ионных каналов (см. ниже). Расположение в сердце основных элементов проводящей системы и частота генерируемых ими импульсов показаны на рис. 6.6.

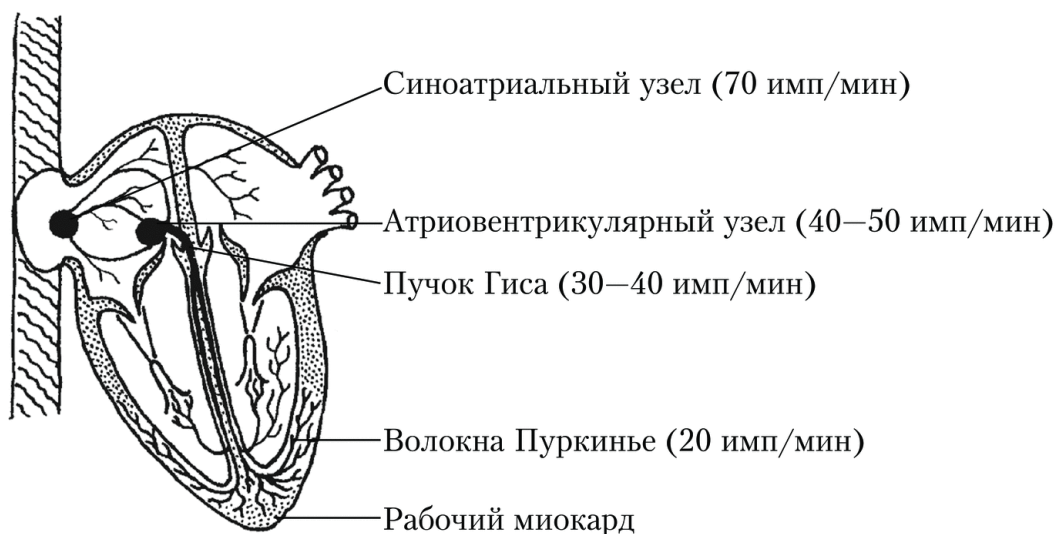


Рис. 6.6. Основные элементы проводящей системы сердца и частота, с которой они способны самостоятельно генерировать импульсы

С наибольшей частотой электрические импульсы генерирует скопление клеток проводящей системы, расположенное в стенке правого предсердия в области устья полых вен. Эта структура называется *синоатриальным узлом автоматии*. Генерируя импульсы примерно 70 раз/мин, синоатриальный узел подавляет автоматию остальных структур проводящей системы и в норме определяет ритм сердечных сокращений. В силу этого синоатриальный узел называют главным водителем сердечного ритма (пейсмейкером 1-го порядка). От него отходят пучки волокон проводящей системы, передающих возбуждение к левому предсердию (пучок Бахмана), правому предсердию и затем — к другому узлу автоматии (пучки Венкебаха и Тореля). Этот узел располагается в нижней части правого предсердия близ межпредсердной перегородки и называется *атриовентрикулярным*. При блокаде синоатриального узла он способен генерировать импульсы с частотой 40–50 раз/мин (пейсмейкер 2-го порядка).

В атриовентрикулярном узле берет начало большое скопление волокон проводящей системы — пучок Гиса, по которому возбуждение передается от предсердий к желудочкам. Предсердия и желудочки разделены невозбудимой соединительнотканной перегородкой, и пучок Гиса является единственной связывающей их проводящей структурой. Войдя в желудочки, пучок Гиса делится на правую и левую ножки, которые идут по межжелудочковой перегородке и затем разветвляются на волокна Пуркинье, передающие возбуждение на рабочий миокард.

И пучок Гиса, и ножки пучка, и волокна Пуркинье обладают не проявляющейся в норме автоматической активностью, что позволяет отнести их к пейсмейкерам 3-го порядка. Проявление активности этих пейсмейкеров часто является причиной сердечных аритмий.

Природа автоматии сердца связана с присутствием в мембранах клеток проводящей системы особых белков: медленных натриевых каналов (f -каналов) и медленных кальциевых каналов. Благодаря f -каналам через мембрану идет непрерывный входящий ток ионов Na^+ , который вызывает медленную деполяризацию. Ей также способствует постепенное увеличение проницаемости мембраны для ионов Ca^{2+} . Таким образом, у пейсмейкерных клеток отсутствует «классический» ПП, его заменяет медленная деполяризация. Она начинается с уровня -55 мВ (ниже значение мембранного потенциала пейсмейкерных клеток не опускается) и завершается после достижения критического уровня деполяризации (-40 мВ) развитием ПД.

ПД пейсмейкерной клетки формируется за счет активации Ca^{2+} -каналов. Быстрые Na^+ -каналы в его формировании не участвуют (в отличие от нейронов, волокон скелетной мышцы и рабочего миокарда), так как при мембранном потенциале от -40 до -55 мВ они инактивированы. На пике ПД (около 0 мВ) происходит инактивация Ca^{2+} -каналов и активация K^+ -каналов. Результатом этого становится реполяризация, т.е. возвращение мембранного потенциала к уровню, с которого начиналась медленная натриевая деполяризация (-55 мВ). Это приводит к активации f -каналов, и описанная последовательность событий повторяется. Частота генерации потенциалов пейсмейкерной клеткой, таким образом, будет зависеть

от скорости развития медленной натриевой деполяризации, которая определяется активностью медленных натриевых каналов. ПД пейсмекерной клетки сердца и определяющие его фазы ионные токи изображены на рис. 6.7.

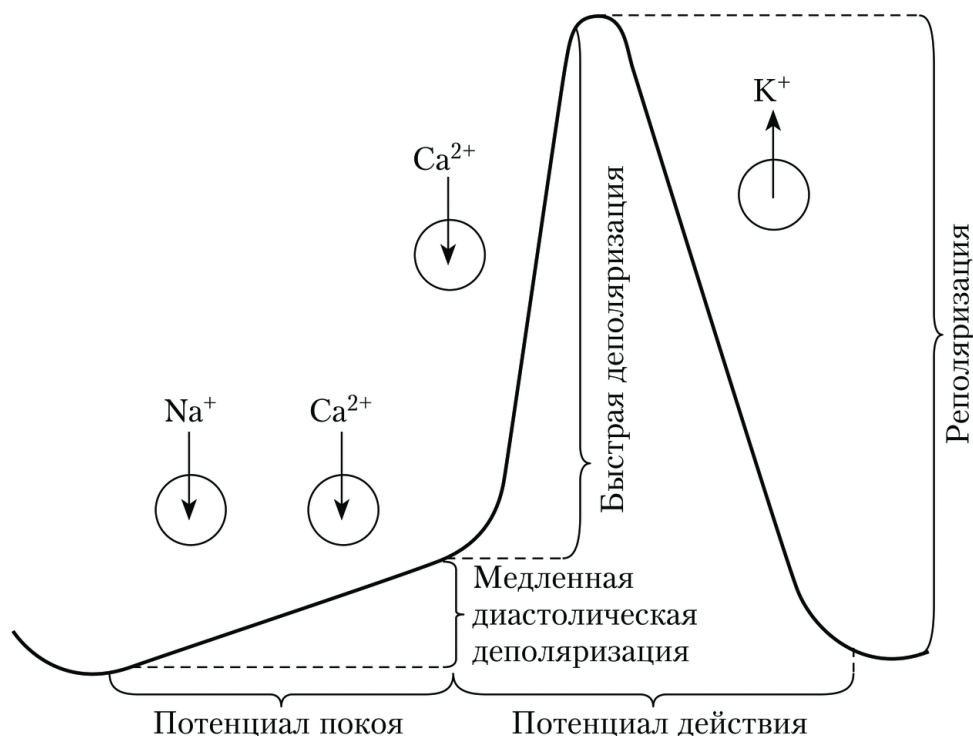


Рис. 6.7. Ионные потоки, определяющие разные фазы потенциала действия пейсмекерной клетки:

⬇ — поток ионов в клетку; ⬆ — поток ионов из клетки

Медленные натриевые каналы являются мишенью для регуляторных влияний ВНС. Симпатические волокна выделяют НА, который через β -адренорецепторы и систему белков-посредников увеличивает концентрацию цАМФ в клетке. Это приводит к росту числа открытых f -каналов, увеличению скорости диастолической деполяризации и частоты сердечных сокращений. Парасимпатические волокна через медиатор АХ и М-холинорецепторы оказывают на уровень цАМФ и ритм сердца противоположное, т.е. тормозное, действие (рис. 6.8).

Распространение возбуждения по проводящей системе сердца начинается с синоатриального узла, который связан с атриовентрикулярным узлом межузловыми пучками, а с левым предсердием — межпредсердным пучком. Скорость проведения импульса в этих пучках составляет около 1 м/с (для сравнения: скорость проведения импульса в волокнах рабочего миокарда не превышает 0,3 м/с). Возбуждение достигает атриовентрикулярного узла за 0,03 с, после чего его распространение тормозится. Эта задержка позволяет предсердиям перекачать кровь в желудочки до начала их сокращения и называется атриовентрикулярной. Она составляет в сумме 0,13 с (0,09 с приходится на узел, а 0,04 с — на пучок Гиса). Далее возбуждение распространяется по ножкам пучка Гиса и волокнам Пуркинье со скоростью от 1,4 до 4 м/с. Такая большая скорость достигается за счет

увеличения количества щелевых контактов и их проницаемости для ионов во вставочных дисках волокон Пуркинье. Высокая скорость распространения позволяет возбуждению одновременно охватить всю массу волокон миокарда желудочков и синхронизировать их сокращение. Динамика распространения возбуждения по сердцу показана на рис. 6.9.

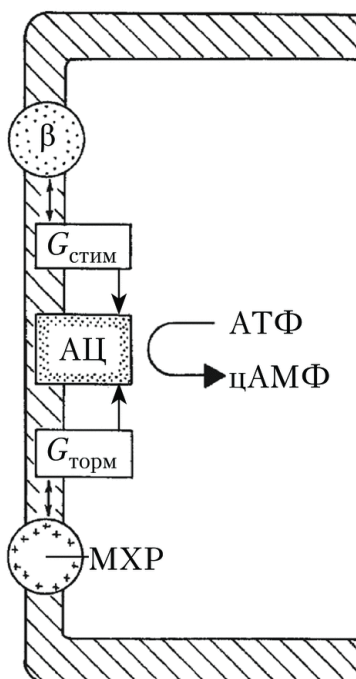


Рис. 6.8. Мембранный механизм, обеспечивающий взаимодействие симпатических и парасимпатических влияний на деятельность сердца:

β — β -адренорецептор; $G_{\text{стим}}$ — G -белок, стимулирующий активность АЦ; АЦ — аденилатциклаза, производящая цАМФ из АТФ; $G_{\text{торм}}$ — G -белок, тормозящий активность АЦ; МХР — М-холинорецептор

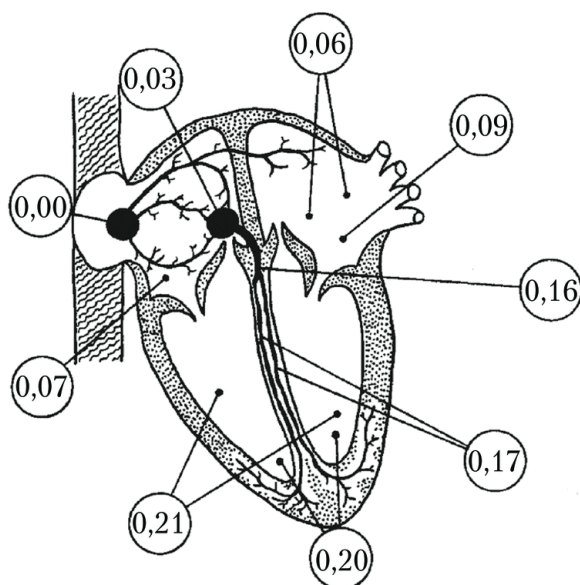


Рис. 6.9. Проведение возбуждения по сердцу:

дано время появления ПД в различных участках миокарда в долях секунды от начала его генерации в синоатриальном узле автоматии

Таким образом, проводящая система сердца обеспечивает не только генерацию ПД в устойчивом ритме, но и распространение возбуждения по сердечной мышце со скоростью, позволяющей сердцу наилучшим образом выполнить свою насосную функцию. Однако непосредственно в процесс сокращения миокарда клетки проводящей системы вносят очень незначительный вклад. Ведущая роль в сокращении принадлежит клеткам рабочего миокарда.

ПД клеток рабочего миокарда по амплитуде, длительности, динамике и ионной природе отличается как от ПД волокна скелетной мышцы, так и от ПД пейсмейкерных клеток (рис. 6.10).

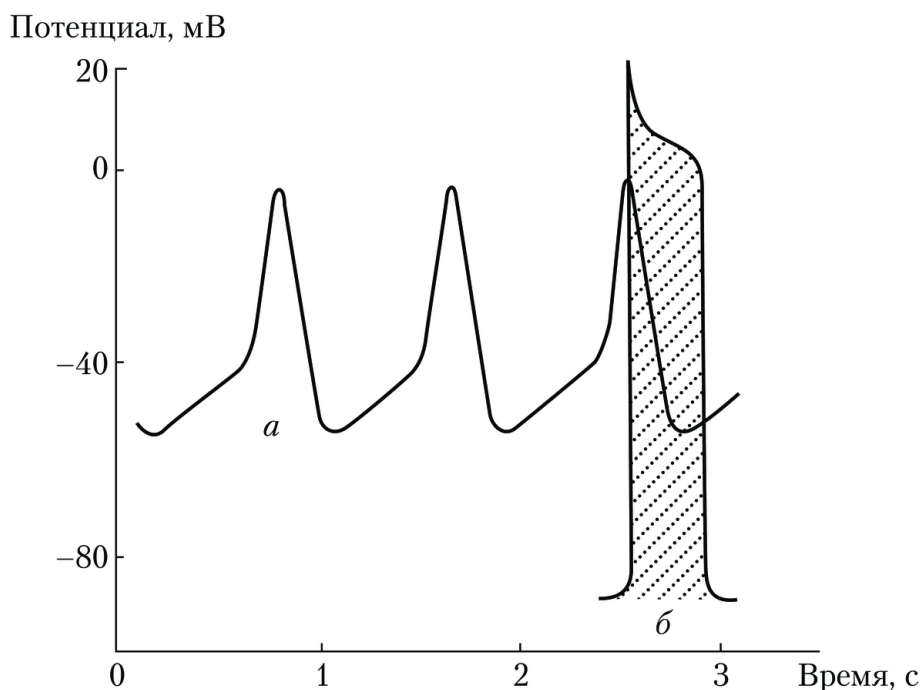


Рис. 6.10. Потенциалы действия пейсмейкерных клеток (а) и клетки рабочего миокарда (б):

наблюдаются различия по амплитуде, длительности и форме ПД

Для клеток рабочего миокарда характерен ПП, составляющий -85 мВ; основной вклад в его поддержание вносят ионы K^+ . ПД начинается с очень быстрой деполяризации, вызванной активацией двух типов ионных каналов: быстрых натриевых (как в скелетной мышце) и медленных кальциевых (как в пейсмейкерных клетках). Основной вклад в деполяризацию мембраны вносят ионы Na^+ , входящие в клетку. Ca^{2+} -каналы отличаются тем, что они медленно открываются, и поэтому ионы Ca^{2+} «не успевают» поучаствовать в развитии деполяризации. При этом Ca^{2+} -каналы долго остаются открытыми (0,2–0,3 с). На пике ПД (+20 мВ) быстрые Na^+ -каналы инактивируются, но поток ионов Ca^{2+} через еще открытые медленные Ca^{2+} -каналы тормозит реполяризацию, формируя плато (такого нет ни у скелетной мышцы, ни у пейсмейкерных клеток). Инактивация медленных Ca^{2+} -каналов и возрастание проницаемости мембраны для ионов K^+ возвращают мембранный потенциал к уровню покоя (фаза реполяризации). Форма ПД клетки рабочего миокарда и ионные потоки, определяющие его фазы, показаны на рис. 6.11.

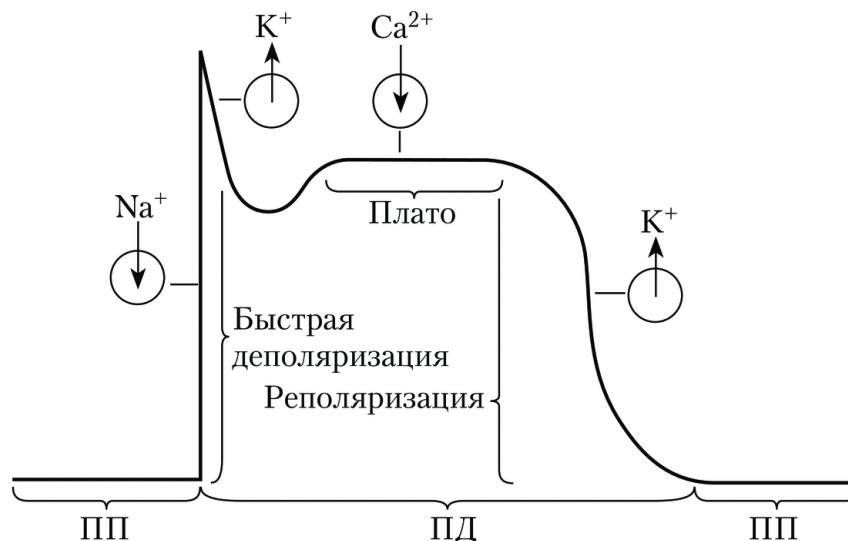


Рис. 6.11. Ионные потоки, определяющие разные фазы потенциала действия клетки рабочего миокарда:

⬇ — поток ионов в клетку; ⬆ — поток ионов из клетки

Как и все возбудимые клетки, клетки рабочего миокарда обладают рефрактерностью, т.е. невосприимчивостью к повторным стимулам во время развития ПД. Период полной невосприимчивости называется *абсолютной рефрактерностью*, а период, когда под действием сильного раздражителя можно получить уменьшенный ответ, — *относительной рефрактерностью* (рис. 6.12). В норме длительность ПД клеток рабочего миокарда желудочков составляет 0,3 с (предсердий — 0,1 с), период абсолютной рефрактерности равен примерно 0,27 с, а относительной — 0,03 с.

Потенциал, мВ

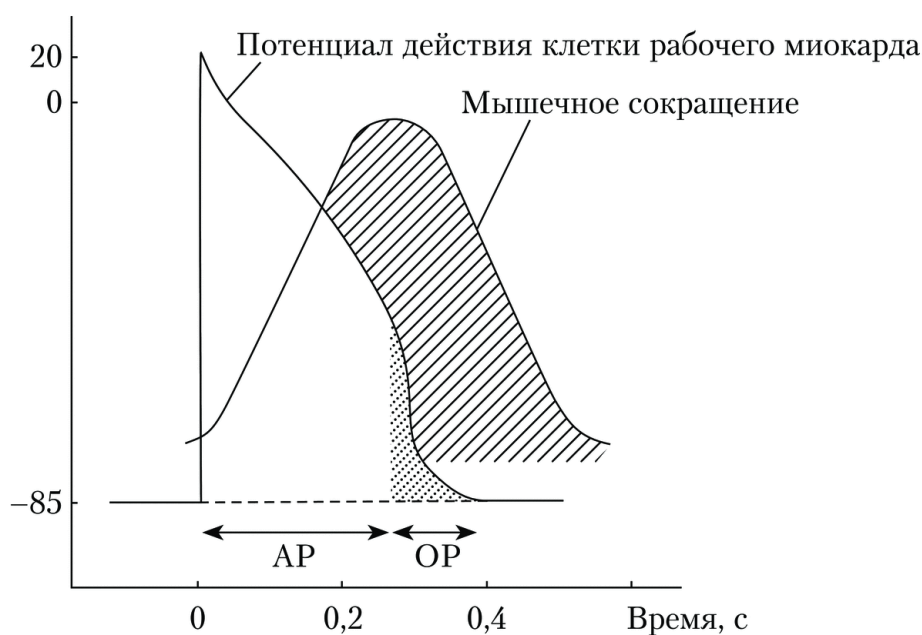


Рис. 6.12. Временные соотношения между потенциалом действия и сокращением клетки рабочего миокарда желудочка:

показаны периоды абсолютной (AP) и относительной рефрактерности (OR)

Скорость проведения возбуждения по волокнам рабочего миокарда относительно невелика. И в предсердиях, и в желудочках она составляет 0,3—0,5 м/с. Это в 10 раз медленнее, чем проведение возбуждения по волокнам скелетной мышцы, и в 250 раз медленнее, чем проведение по нервному волокну. Синхронизация сокращений волокон миокарда обеспечивается развитием проводящей системы.

Сократимость сердечной мышцы отличается от сократимости скелетной, как по основным характеристикам, так и по механизму запуска сокращения. Волокна сердечной мышцы укорачиваются на очень длительное время: в желудочках — на 300—400 мс, в предсердиях — на 100 мс. Время сокращения одиночного миокардиального волокна почти совпадает с длительностью ПД и рефрактерного периода (см. рис. 6.12). Это делает сердце неспособным к тетаническому сокращению даже при частых раздражениях, увеличивая надежность выполнения им насосной функции.

Электромеханическое сопряжение в сердечной мышце, благодаря которому ПД приводит к сокращению миофибрилл, имеет ряд важных особенностей. Так же, как и в скелетных мышцах, ПД, распространяясь по клеточной мембране, попадает вглубь сердечных волокон по *T*-трубочкам (каналам *T*-системы). Возбуждение мембраны в области *T*-трубочек приводит к открытию Ca^{2+} -каналов и поступлению в клетку сердечной мышцы ионов Ca^{2+} из внеклеточного пространства (в скелетной мышце такой механизм отсутствует). Поступившие в цитоплазму ионы Ca^{2+} взаимодействуют с особыми рецепторами на мембранах саркоплазматического ретикулула, что приводит к выбросу из них собственного (внутриклеточного) кальция. За тысячные доли секунды ионы Ca^{2+} достигают миофибрилл и инициируют сокращение. Таким образом, для сокращения волокон сердечной мышцы используется не только внутриклеточный, но и наружный кальций.

Наряду с механизмом поступления ионов Ca^{2+} из наружной среды, в кардиомиоцитах существует и эффективный механизм его удаления. При расслаблении мышцы активируется работа Ca^{2+} -насоса не только в мембранах саркоплазматического ретикулула, но и в наружной мембране, а также $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, который откачивает из клетки ионы Ca^{2+} за счет энергии входящих в клетку по градиенту концентрации ионов Na^+ . Схема, описывающая механизм электромеханического сопряжения в сердечной мышце, приведена на рис. 6.13.

Будучи функциональным синцитием, сердечная мышца отвечает на раздражение пороговой силы максимальной реакцией, т.е., как и скелетное мышечное волокно, подчиняется закону «все или ничего».

Механические свойства сердечной мышцы способствуют ее успешному функционированию. Эластичность и растяжимость миокарда смягчают гидродинамический удар крови о стенки желудочков при их наполнении. Растяжение стенок желудочков поступившей кровью вызывает возникновение эластической тяги, усиливающей последующее сокращение. Сокращение миокарда вызывает возникновение силы, стремящейся восстановить обычную длину его волокон. Это ускоряет расслабление миокарда и приток крови в желудочки.

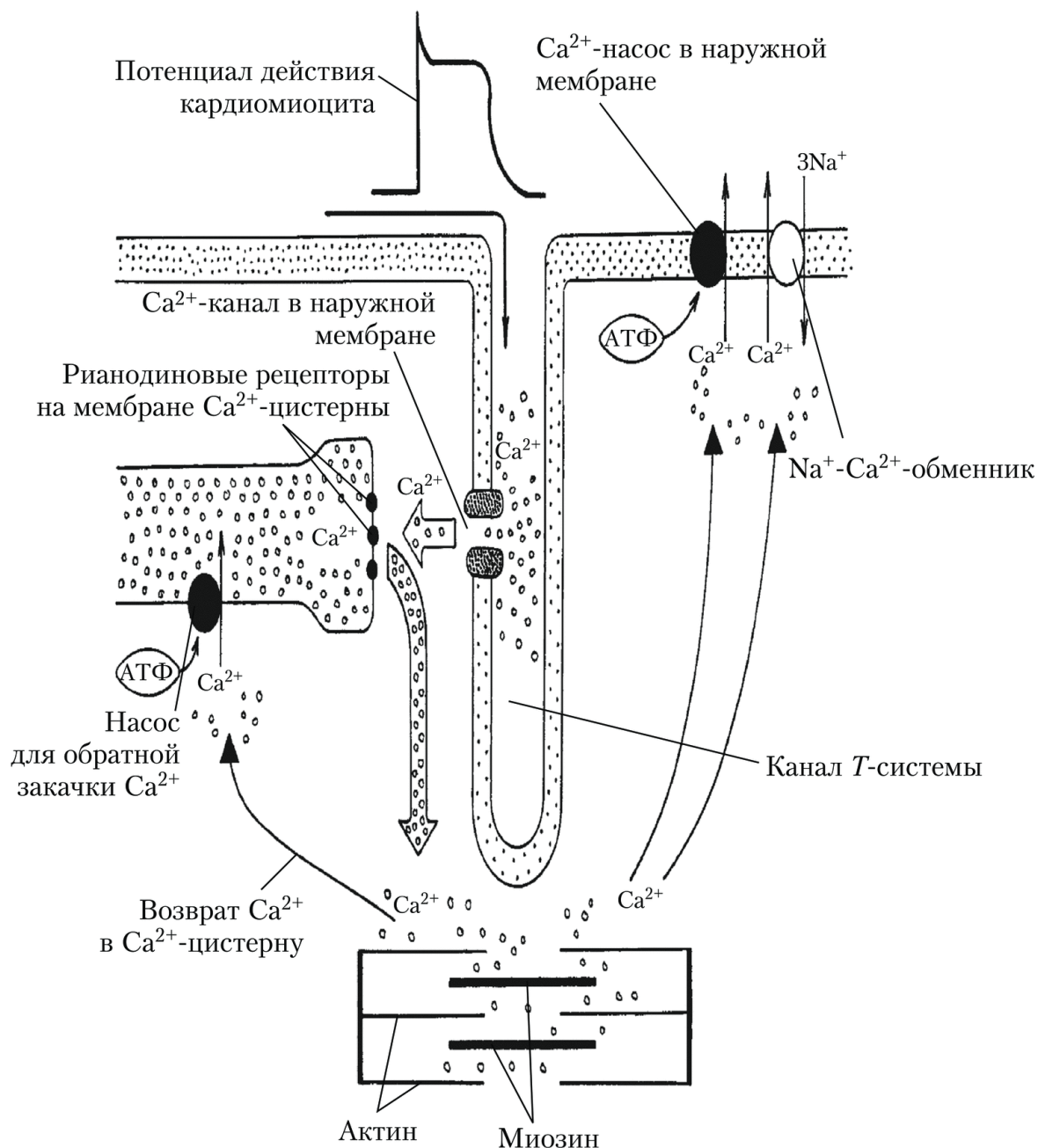


Рис. 6.13. Схема механизма электромеханического сопряжения в клетках сердечной мышцы

Сердечный цикл представляет собой последовательную смену состояний сокращения (систола) и расслабления (диастола) камер сердца. Цикл начинается с систолы предсердий, которая длится 0,1 с и сменяется диастолой. Одновременно с диастолой предсердий развивается систола желудочков (0,33 с), которая сменяется фазой общего расслабления сердца (около 0,4 с). В это время и предсердия, и желудочки находятся в расслабленном состоянии. Систола желудочков состоит из периода напряжения и периода изгнания. Во время периода напряжения (0,08 с) стенки желудочков изометрически (без изменения длины) сокращаются, повышая давление заполняющей их крови. Выход крови из желудочков не допускают закрытые створчатые и полулунные клапаны. Давление в левом желудочке достигает 60–80 мм рт. ст., а в правом — 15–20 мм рт. ст. Это равно давлению в аорте.

нию в аорте и легочной артерии, соответственно, и приводит к открытию полулунных клапанов.

С началом выхода крови из сердца начинается период изгнания (0,25 с), который включает быструю фазу (0,12 с) и медленную фазу (0,13 с) и завершается с началом диастолы.

Диастолу желудочков делят на три этапа: расслабление, наполнение и дополнительное наполнение. Во время расслабления (0,12 с) начинает снижаться напряжение миокарда, а затем последовательно закрываются полулунные клапаны, падает давление в желудочках и открываются створчатые клапаны. С этого момента начинается наполнение желудочков кровью из несокращенных предсердий, которое длится около 0,25 с. После выравнивания давлений в желудочки поступает дополнительное количество крови за счет систолы предсердий. Этот этап диастолы длится 0,1 с. В результате один сердечный цикл завершается и его сменяет другой. Частота смены циклов и количество крови, перемещаемое за один цикл, являются важнейшими количественными показателями работы сердца (рис. 6.14).

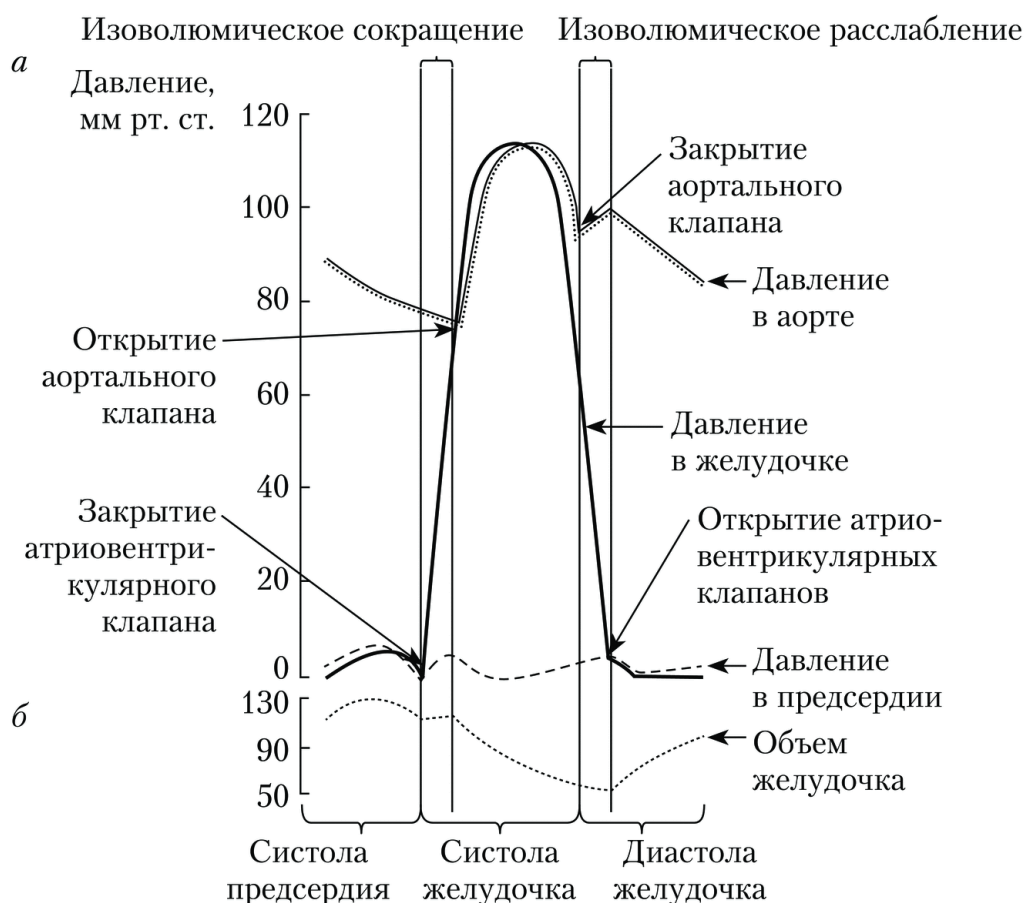


Рис. 6.14. Сердечный цикл левого желудочка:

а — изменение давления в левом предсердии, левом желудочке и аорте;
б — изменение объема желудочка

Количественные показатели работы сердца помимо теоретического интереса представляют большую диагностическую ценность. Они позволяют оценить степень тренированности сердца, его адаптивные возможности, а также выявить некоторые патологии.

Одним из важнейших показателей является *частота сердечных сокращений*. У здоровых взрослых людей она составляет от 60 до 80 уд/мин, у молодых — около 70—90 уд/мин. У высокотренированных спортсменов нижняя граница нормы опускается до 45 уд/мин. Снижение частоты сердечных сокращений ниже 60 уд/мин называется *брадикардией*, повышение частоты выше 90 уд/мин — *тахикардией*. Абсолютное значение и вариабельность частоты сердечных сокращений отражают баланс влияний симпатической и парасимпатической систем, уровень физической и эмоциональной нагрузки.

Другой важной характеристикой сердца является *ударный объем* — количество крови, выбрасываемое желудочком за одно сокращение. Ударные объемы правого и левого желудочков в норме равны и в среднем составляют 55—80 мл. При физической нагрузке ударный объем может достигать 120 мл у нетренированного человека и 200 мл — у спортсмена. Общее количество крови, изгоняемой левым желудочком за одну минуту работы, называется минутным объемом кровотока. В норме в покое он равен 4—6 л, а при физической нагрузке он может вырасти до 30 л.

Электрокардиография представляет собой метод оценки *распространения волны электрического возбуждения* в сердце. Она основана на измерении разности потенциалов между точками на поверхности тела. Зарегистрированную по этой методике кривую называют электрокардиограммой (ЭКГ), а прибор, с помощью которого ведется запись, — электрокардиографом. Имеется много способов регистрации ЭКГ. Стандартными или классическими считаются отведения, предложенные *Виллемом Эйнтховеном* в 1908 г. При этом датчики располагаются в следующих стандартных положениях: при первом отведении — на правой руке и левой руке; при втором отведении — на правой руке и левой ноге; при третьем отведении — на левой руке и левой ноге (рис. 6.15).

Электрокардиографическая кривая имеет три зубца: *P*, *QRS* и *T*, которые разделены интервалами. Зубец *P* отражает процесс возбуждения предсердий. Интервал *PR* соответствует прохождению возбуждения через атриовентрикулярный узел и составляет 0,12—0,20 с. Удлинение этого интервала указывает на патологию атриовентрикулярного узла. Длительность развития комплекса *QRS* обычно равна 0,06—0,1 с и отражает прохождение возбуждения по проводящей системе желудочков. Аномально удлиненный комплекс *QRS* указывает на блокаду ножек пучка Гиса. Интервал *ST* соответствует времени, когда весь миокард желудочков возбужден. При этом обычно пишется нулевая (изоэлектрическая) линия. Отклонение от нее свидетельствует о нарушении возбудимости одного из участков миокарда желудочков. Это происходит, например, при инфарктном повреждении сердечной мышцы. *T*-зубец регистрируется тогда, когда электрическое возбуждение желудочков постепенно спадает. Однако именно этому моменту соответствует максимум их механического сокращения. На рис. 6.16 показаны последовательность возбуждения разных участков миокарда в ходе сердечного цикла и отражение этого процесса на электрокардиографической кривой. Детальная расшифровка ЭКГ при помощи компьютерных программ позволяет сделать более подробные диагностические выводы.

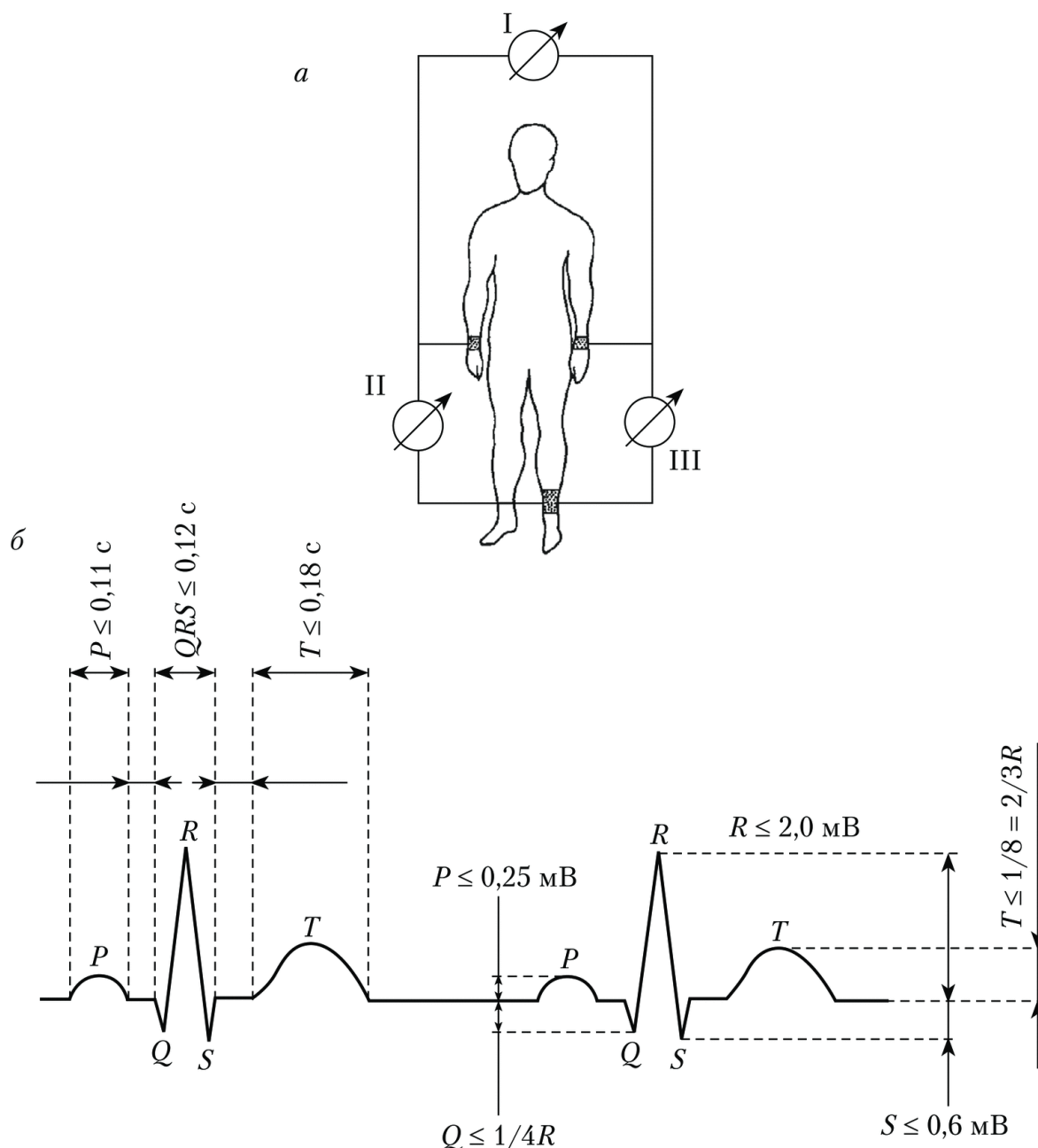


Рис. 6.15. Расположение электродов при отведении электрокардиограммы по Эйнтховену (а); величина интервалов и пиков ЭКГ у здорового человека (II отведение по Эйнтховену) (б): римскими цифрами обозначены стандартные отведения

Кровоснабжение сердца обеспечивает система коронарных сосудов. Коронарные артерии отходят от основания аорты. Левая коронарная артерия снабжает кровью левое предсердие и левый желудочек, правая коронарная артерия — правое предсердие и правый желудочек, а также частично заднюю стенку левого желудочка (рис. 6.17).

Межжелудочковая перегородка снабжается кровью, поступающей и по левой, и по правой коронарным артериям. Между ветвями артерий имеются соединяющие их перемычки — артериальные анастомозы (см. рис. 6.17). Благодаря анастомозам кровоснабжение миокарда не нарушается даже при повреждении (например, тромбировании) одной из ветвей

коронарных артерий. Капилляры, связанные с поврежденной артерией, получают кровь через анастомозы из соседней артерии. Таким образом, артериальные анастомозы повышают надежность системы кровоснабжения сердца.

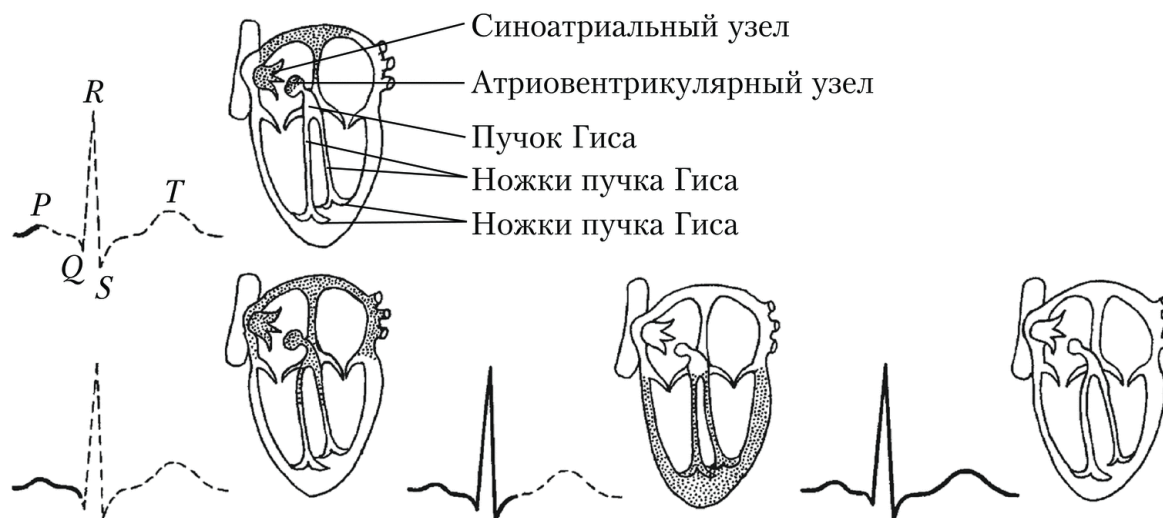


Рис. 6.16. Последовательность возбуждения различных участков миокарда и отражение этого процесса на электрокардиографической кривой

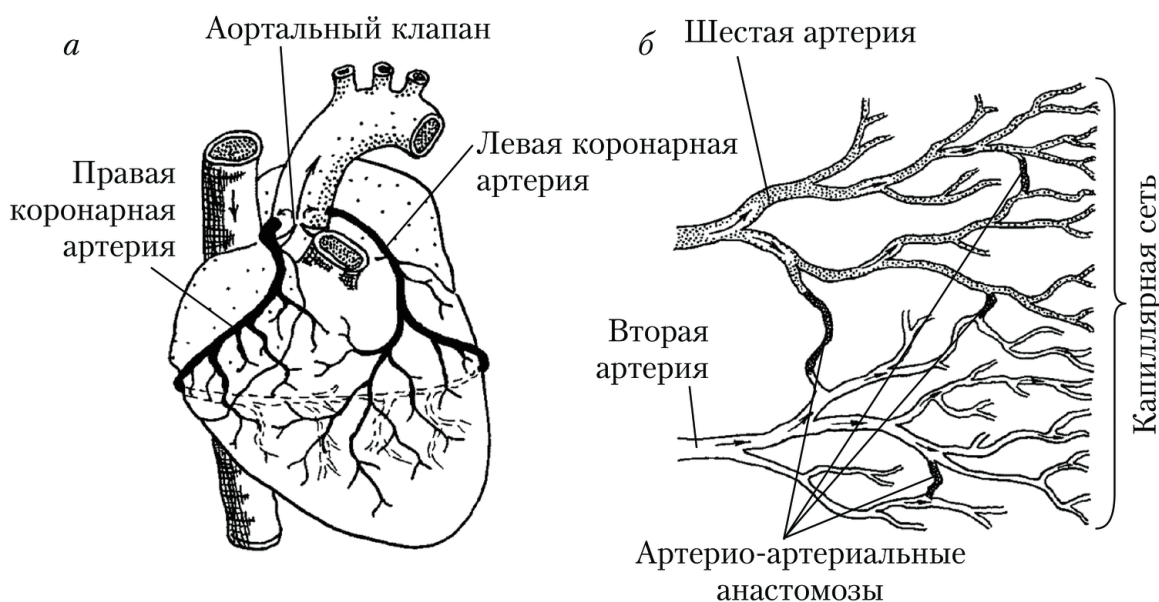


Рис. 6.17. Коронарные артерии (а) и анастомозы между ветвями двух мелких артерий в миокарде сердца (б)

Венозная кровь оттекает от сердца через систему вен, переходящих в венозный синус и передние коронарные вены.

Капиллярная сеть миокарда в 3—4 раза плотнее, чем в скелетной мышце. При массе сердца, составляющей 0,5% от массы тела, оно потребляет 5% крови. Коронарный кровоток замедляется во время систолы, когда сосуды пережимаются сокращающимся миокардом, и ускоряется во время диастолы. Это особенно выражено в миокарде левого желудочка. Укорочение диастолы, например, при тахикардии создает опасность повреждения миокарда.

6.3. Регуляция работы сердца

Регуляция работы сердца обеспечивает соответствие его производительности меняющимся потребностям организма, а также защищает сердце от чрезмерных нагрузок. Многочисленные регуляторные механизмы можно разделить на миогенные, нейрогенные и гуморальные.

Миогенные механизмы регуляции сердца реализуются за счет свойств миокардиальных волокон. Примером такого механизма является закон Франка — Старлинга, согласно которому при увеличении растяжения миокарда во время диастолы повышается сила его сокращения в систолу. Другая закономерность саморегуляции называется феноменом Анрепа. Он выражается в том, что при увеличении сопротивления выбросу крови из желудочков сила их сокращения возрастает. Эти эффекты дополняет феномен Боудича, за счет которого при увеличении частоты сердечных сокращений сила сокращений также возрастает.

Нейрогенные механизмы регуляции сердца могут быть разделены на интракардиальные и экстракардиальные.

Интракардиальные нейрогенные механизмы регуляции связаны с особыми свойствами внутрисердечных нервных ганглиев и сплетений. Эти ганглии по традиционной классификации относятся к парасимпатическим и участвуют в реализации парасимпатических влияний на сердце. Однако существуют рефлексы, дуги которых состоят исключительно из нейронов, лежащих во внутрисердечных ганглиях. Эти рефлексы проявляются на денервированном сердце, что доказывает их интракардиальную природу. Такое свойство внутрисердечной нервной системы позволило некоторым физиологам отнести ее к особому «сверхавтономному» отделу ВНС — метасимпатическому. Внутрисердечные рефлексы запускаются с механорецепторов растяжения, расположенных в миокарде и стенках коронарных сосудов, и имеют адаптивное значение. Так, например, сильное растяжение предсердий рефлекторно усиливает расслабление желудочков. Этот механизм подготавливает желудочки к поступлению избыточного количества крови.

Экстракардиальные нейрогенные механизмы регуляции связаны с ВНС. Сердце иннервируется одновременно двумя ее отделами: симпатическим и парасимпатическим (рис. 6.18).

Парасимпатическая иннервация сердца осуществляется волокнами, идущими в составе блуждающего нерва из продолговатого мозга. В сердце эти волокна образуют синапсы на нейронах внутрисердечных ганглиев. Медиатором ганглионарных нейронов является АХ, который через М-холинорецепторы угнетает работу сердца. Под влиянием АХ увеличивается проницаемость мембран клеток миокарда для ионов K^+ и снижается — для ионов Ca^{2+} . Это ухудшает как возбудимость, так и сократимость волокон сердечной мышцы. Ядра блуждающего нерва, регулирующие работу сердца, постоянно активны (парасимпатический тонус). Эта активность поддерживается сигналами, приходящими по чувствительным волокнам от рецепторов сердечно-сосудистой системы и других органов. Импульсация, идущая от ядер блуждающего нерва, возрастает при увеличении

в крови концентрации ионов Ca^{2+} и адреналина. С помощью такого механизма организм защищает сердце от чрезмерного увеличения частоты сокращений. Волокна правого блуждающего нерва иннервируют главным образом синоатриальный узел, снижая частоту сердечных сокращений, а левого блуждающего нерва — атриовентрикулярный узел, снижая скорость проведения возбуждения к желудочкам. В сердце млекопитающих непосредственно на желудочки парасимпатические влияния не распространяются (см. рис. 6.18).

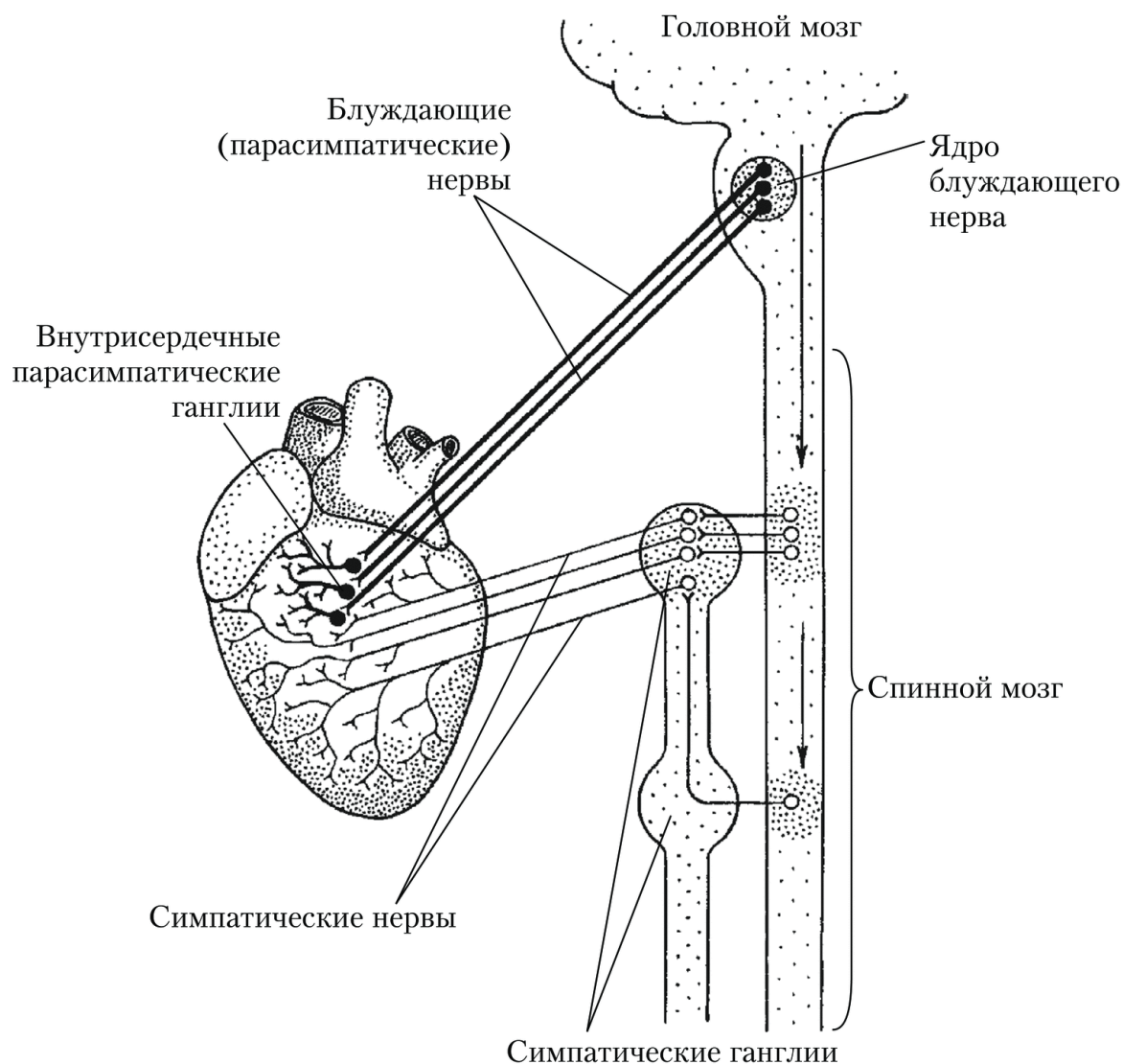


Рис. 6.18. Симпатическая и парасимпатическая иннервация сердца

Симпатическая иннервация сердца осуществляется волокнами нейронов, лежащих в шейных и звездчатых симпатических ганглиях. Их аксоны широко ветвятся и воздействуют практически на все области миокарда. Преганглионарные симпатические нейроны, иннервирующие сердце, располагаются в боковых рогах серого вещества трех верхних грудных сегментов СМ. Симпатические влияния реализуются с помощью медиатора НА, взаимодействующего с β -адренорецепторами. Симпатические влияния выражаются в увеличении силы и частоты сердечных сокращений, а также росте возбудимости и скорости проведения импульсов в сердце.

В основе этих эффектов лежит увеличение проницаемости миокардиальных мембран для ионов Na^+ и Ca^{2+} . Кроме этого, НА усиливает расщепление гликогена в сердечных волокнах и образование АТФ, необходимого при сокращении. Симпатические центры, регулирующие деятельность сердца, лежат в продолговатом мозге. Эти центры оказывают влияния как на активность сердца, так и на тонус сосудов, образуя в совокупности с ядрами блуждающих нервов единый сердечно-сосудистый центр. Не рассматривая в этой главе строение сердечно-сосудистого центра (оно будет рассмотрено в параграфе 8.4), отметим только, что в этот центр поступают сигналы от многочисленных механо- и хеморецепторов сердечно-сосудистой системы и других, тесно связанных с ней систем (особенно системы дыхания). Кроме того, в этот центр направляются сигналы от коры больших полушарий ГМ, лимбической системы и гипоталамуса. Интегрируя эти сигналы, сердечно-сосудистый центр влияет на активность вегетативных нервов, регулирующих работу сердца, перестраивая ее в соответствии с потребностями организма.

Работа нейрогенных механизмов регуляции сердца может быть проиллюстрирована на примере наиболее известных кардиорефлексов.

Рефлекторные влияния на сердце способна оказывать как активация рецепторов самого сердца, так и активация рецепторов многочисленных рефлексогенных зон. Непосредственно в миокарде располагаются механорецепторы типа *A* и типа *B*. *A*-рецепторы лежат в предсердиях и реагируют на возрастание давления или увеличение напряжения миокарда. *B*-рецепторы лежат как в предсердиях, так и в желудочках, и возбуждаются при растяжении миокарда. Импульсы от рецепторов могут активировать дуги внутрисердечных рефлексов, а также по чувствительным волокнам, проходящим в составе блуждающего и симпатических нервов, поступать в сосудодвигательный центр и вызывать экстракардиальный рефлекторный ответ. Примером такой регуляции является рефлекс Бейнбриджа. Он развивается при росте давления венозной крови. В результате увеличивается растяжение стенок правого предсердия и полых вен, что активизирует работу сердца. Рефлекс предохраняет правое предсердие от переполнения кровью (рис. 6.19).

Кроме механорецепторов, в стенках камер сердца располагаются нервные окончания, чувствительные к боли. Они активируются при недостаточном кровоснабжении миокарда и сигнализируют о неблагополучии. Так возникают ишемическая боль и боль при инфаркте.

Важнейшей рефлексогенной зоной за пределами сердца является каротидный синус — место разветвления общей сонной артерии на внутреннюю и наружную. При недостатке содержания O_2 в крови хеморецепторы каротидного синуса запускают рефлекторное учащение сердечного ритма. При повышении артериального давления барорецепторы каротидного синуса замедляют сердечные сокращения.

Для практикующих врачей представляют интерес рефлексы Ашнера и Гольца, которые эффективно тормозят работу сердца. Рефлекс Ашнера вызывается легким надавливанием на глаза, которое активирует рецепторы давления глазного яблока. Рефлекс Гольца вызывается легким

постукиванием по брюшной стенке, при котором увеличивается импульсация от рецепторов растяжения в стенках желудка, кишечника и желчного пузыря. Физиологическое значение этих рефлексов неясно, но с их помощью можно снять приступы тахикардии и аритмии сердца.

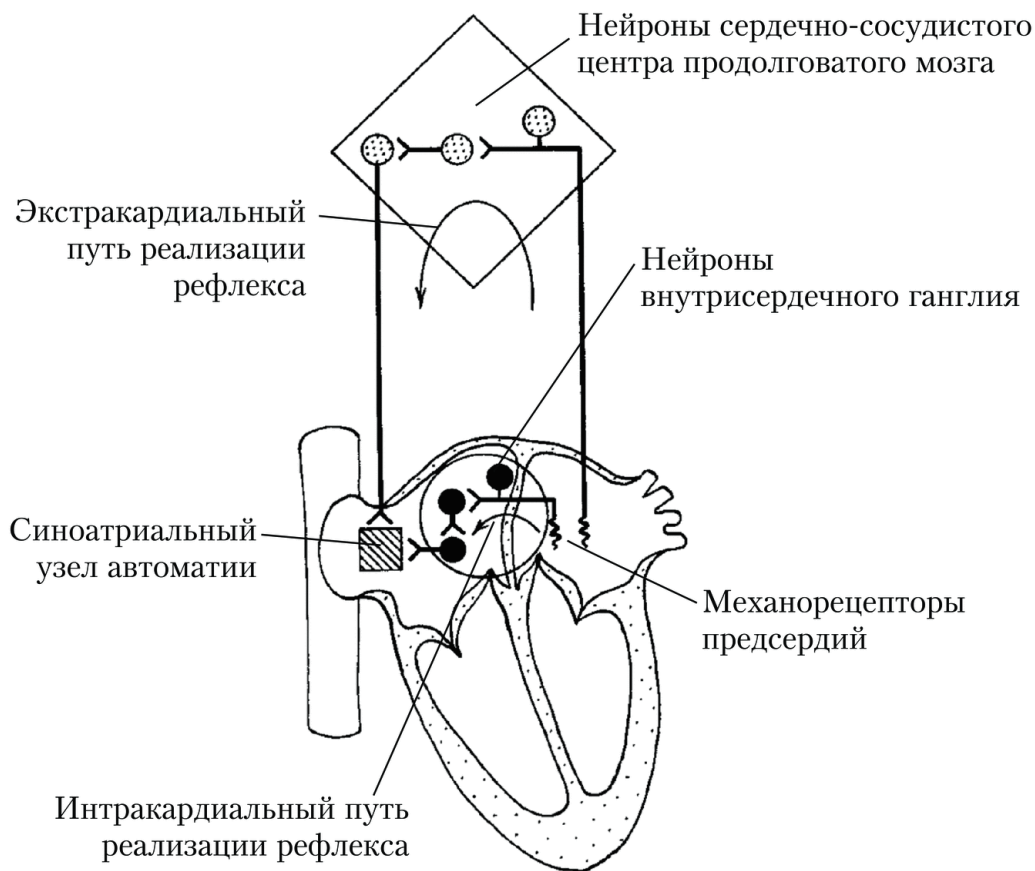


Рис. 6.19. Схема интракардиального и экстракардиального путей реализации рефлекса с механорецепторов предсердий, вызывающего увеличение ритма сокращений сердца

Влияние на сердце различных отделов ГМ реализуется как через сосудодвигательный центр продолговатого мозга, так и через эндокринные железы. Наиболее эффективно на работу сердца воздействуют гипоталамус, лимбическая система и кора больших полушарий. В гипоталамусе располагаются высшие центры управления активностью ВНС, непосредственно регулирующие работу сердца. Именно гипоталамус вызывает активацию сердечной деятельности при перегреве или появлении болевых стимулов.

Эмоциональные реакции, развитие которых обеспечивает лимбическая система, практически всегда сопровождаются изменениями в работе сердца. Сильные эмоции (даже положительные) в большинстве случаев негативно влияют на сердце, ухудшая кровоснабжение миокарда и снижая уровень его метаболизма. Умеренные эмоции часто оказывают положительные влияния. Кора ГМ также воздействует на работу сердца, что подтверждается увеличением частоты и силы сердечных сокращений при интеллектуальном напряжении и в предстартовых условиях. Интересно, что хотя произвольного контроля сердечной деятельности нет, могут быть выработаны условные рефлексы, изменяющие активность сердца.

Гуморальная регуляция работы сердца осуществляется кардиоактивными гормонами, вырабатываемыми железами внутренней секреции и поступающими в сердце с током крови (гормональная регуляция), и локально выделяющимися продуктами тканевого обмена (метаболическая регуляция).

Факторами *метаболической регуляции* являются такие продукты тканевого обмена, как углекислота, молочная кислота, различные неорганические ионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и ряд других. Повышение в крови концентрации ионов K^+ влияет как на частоту, так и на силу сердечных сокращений. При избытке K^+ замедляется скорость нарастания медленной диастолической деполяризации в пейсмейкерных клетках синоатриального узла, что снижает частоту генерируемых пейсмейкерных сигналов. Одновременно происходит уменьшение длительности фазы плато ПД клеток рабочего миокарда желудочков. По этой причине уменьшается вход внутрь клеток ионов Ca^{2+} , что в конечном счете снижает сократительную активность сердца. При значительном возрастании концентрации K^+ сердце останавливается в диастоле.

Увеличение концентрации Ca^{2+} приводит к возрастанию силы и частоты сердечных сокращений. Усиление сократительной активности связано с увеличением входа Ca^{2+} в клетки миокарда, а учащение ритма — с возрастанием скорости медленной диастолической деполяризации. При очень большом росте внеклеточной концентрации Ca^{2+} сердце останавливается в систоле.

Работа сердца изменяется и при отклонениях рН крови: увеличение рН повышает амплитуду и частоту сокращений, а понижение рН действует противоположно.

В здоровом организме увеличение содержания в плазме крови ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и H^+ возникает, например, при физической нагрузке, а уменьшение — при патологических состояниях, например при холерном поносе.

В отличие от метаболической регуляции, которая ограничена скоростью диффузии и действует локально, на расстоянии нескольких микрометров от места выделения ионов и метаболитов, *гормональная регуляция* позволяет управлять работой сердца дистанционно. Основным гормоном, регулирующим работу сердца, является адреналин. Его действие во многом напоминает симпатические эффекты на сердце. Мишенью адреналина являются миокардиальные адренорецепторы. В сердце находятся преимущественно β -адренорецепторы, которые, активируясь, запускают цепь реакций, приводящую к усилению поступления в клетки миокарда ионов Ca^{2+} и увеличению сердечного выброса. В клинике в случае острой остановки сердца адреналин иногда вводят внутрисердечно, а в менее тяжелых случаях — подкожно, внутримышечно или внутривенно (реже).

Другие гормоны тоже способны влиять на работу сердца. Тиреоидные гормоны щитовидной железы учащают и усиливают сердечные сокращения, гормоны коркового слоя надпочечников — кортикостероиды — увеличивают только силу, не влияя на частоту, гормон эпифиза мелатонин подавляет сердечную активность.

Гуморальная и нервная регуляция сердца различаются по времени действия (нервная — быстрее) и месту действия. Нервные влияния реализуются с помощью короткоживущих медиаторов и по этой причине требуют

присутствия нервного окончания и синаптических рецепторов. Кардиоактивные гормоны могут влиять на любой участок сердца, в котором есть соответствующие рецепторы.

Эндокринная активность сердца состоит в способности стенок предсердий вырабатывать и выбрасывать в кровь гормон — предсердный натрийуретический пептид. Сигналом к его выбросу является избыточное растяжение стенок предсердий. Мишенью для гормона являются извитые каналцы нефронов почек, в которых под его влиянием происходит снижение вторичного всасывания ионов Na^+ . Это ведет к увеличению объема выводимой мочи и уменьшению объема циркулирующей крови. Помимо этого, предсердный натрийуретический пептид обладает способностью расширять сосуды и, следовательно, снижать кровяное давление. Уменьшение объема и снижение давления крови прекращают избыточное растяжение стенок предсердий и останавливают дальнейший выброс гормона.

Резюме

1. В системе кровообращения сердце выполняет насосную функцию. Оно включает в себя два последовательных насоса: один проталкивает кровь в сосуды легких, а другой — в сосуды, идущие во все органы и ткани.

2. Каждый из двух насосов в составе сердца состоит из предсердия и желудочка, разделенных перегородкой с клапаном, который пропускает кровь только в одном направлении — из предсердия в желудочек.

3. Стенки сердца сокращаются благодаря особой сердечной мускулатуре, отличающейся по строению и физиологическим свойствам от скелетной и гладкой.

4. Среди клеток сердечной мышцы присутствуют клетки, способные непрерывно генерировать электрические сигналы с постоянной частотой и проводить их по сердцу. Эти клетки образуют проводящую систему сердца.

5. Основная масса клеток сердечной мускулатуры участвует только в сокращении стенок сердца, которое происходит последовательно и скоординировано, в результате чего формируется сердечный цикл.

6. На частоту и силу сердечных сокращений влияют симпатический и парасимпатический отделы ВНС и многочисленные гуморальные факторы.

7. В стенках сердца находятся механорецепторы двух типов, с которых начинаются рефлекторные дуги интракардиальных и экстракардиальных рефлексов.

8. Сердце обладает эндокринной активностью: стенки предсердий вырабатывают натрийуретический гормон пептидной природы, снижающий давление крови.

Ключевые слова

Сердце, предсердие, желудочек, клапан, автоматия, проводящая система сердца, сердечная мышца, кардиомиоцит, натриевый и кальциевый токи, вставочный диск, целевой контакт, коронарные сосуды, сердечный цикл, кардиограмма, внутрисер-

дечный ганглий, механорецепторы, интракардиальные рефлексy, экстракардиальные рефлексy, предсердный натрийуретический пептид.

Heart, atrium, ventricle, valve, heart automatism, cardiac conduction system, myocardium, cardiomyocyte, sodium and calcium currents, intercalated disk, gap junction, coronary vessels, cardiac cycle, ECG, intracardiac ganglia, mechanoreceptors, intracardiac reflexes, extracardiac reflexes, atrial natriuretic peptide.

Контрольные вопросы и задания

1. Как соотносятся камеры сердца и круги кровообращения?
2. В какой половине сердца всегда находится венозная кровь, а в какой — артериальная?
3. Какие преимущества дает отсутствие смешивания артериальной и венозной крови?
4. В какой половине сердца расположен трехстворчатый клапан, а в какой — двустворчатый?
5. Какие приспособления повышают надежность работы створчатых клапанов?
6. Где располагаются и как устроены полулунные клапаны?
7. Как устроена стенка сердца?
8. Где располагается и какие функции выполняет перикард?
9. Какие элементы входят в состав проводящей системы сердца?
10. Что такое градиент автоматии?
11. Какова природа автоматии пейсмекерных клеток сердца?
12. Как проводящая система участвует в формировании сердечного цикла?
13. Каков механизм возбудимости кардиомиоцитов?
14. Почему сердечную мышцу называют функциональным синцитием?
15. Каковы особенности коронарного кровообращения?
16. Что отражает и как регистрируется ЭКГ? Как выглядит ЭКГ здорового человека?
17. Какие особенности имеет иннервация сердца?
18. Что такое внутрисердечная НС?
19. На какие показатели работы сердца и как влияет ВНС?
20. Какие рецепторы есть в стенке сердца?
21. Приведите примеры интракардиальных рефлексов.
22. Приведите примеры экстракардиальных рефлексов.
23. В чем заключаются гуморальные влияния на работу сердца?
24. Что такое эндокринная активность сердца?
25. Как меняется работа сердца при стрессе?

Темы для докладов и рефератов

1. Особенности клеточного строения скелетной и сердечной мускулатуры. Сходства и различия.
2. Механизмы электромеханического сопряжения в волокнах скелетной и в клетках сердечной мускулатуры. Роль ионов кальция.
3. Внутрисердечная НС. Кардио-кардиальные рефлексy.
4. Скорость проведения возбуждения в разных участках проводящей системы и в разных участках миокарда.
5. Градиент автоматии в проводящей системе сердца.
6. Звукy, сопровождающие работу сердца в норме и при патологиях.
7. Особенности строения и функционирования клапанов сердца. Обеспечение надежности их работы.

8. Работа сердца при интенсивных физических нагрузках.
9. Предсердный натрийуретический пептид.
10. Классические и современные методы электрокардиографии.

Аналитические задачи

1. Представьте ситуацию, при которой у пациента в перегородке между предсердиями имеется отверстие. Как при этом меняется распределение крови между кругами кровообращения? Возможны ли подобные ситуации в норме и при патологии?
2. На рентгенограмме грудной клетки пациента была выявлена сильная асимметрия желудочков сердца. С какими особенностями жизни пациента или с какой патологией системы кровообращения это может быть связано?
3. На ЭКГ зубец R наиболее хорошо выражен в первом отведении. Какое положение занимает сердце в грудной клетке такого пациента?
4. В эксперименте у животного был перерезан блуждающий нерв. Как при этом изменилась работа сердца? С каким свойством вегетативной иннервации сердца это связано?
5. Рассчитайте частоту сердечных сокращений по записи ЭКГ, если скорость движения ленты кардиографа составляет 20 мм/с, а длительность $R - R$ интервала равна 20 мм.
6. Изобразите кардиограмму человека, в сердце у которого развивается блокада проведения возбуждения по пучку Гиса.
7. Во время медицинского осмотра врач обнаружил у пациента шумы в сердце. Какие рекомендации вы дадите пациенту?
8. Объясните, почему при увеличении частоты сердечных сокращений ухудшаются условия обеспечения миокарда кислородом.
9. Пациенту быстро внутривенно ввели 300 мл кровезаменителя. Как при этом будет меняться работа его сердца?
10. Попробуйте описать последовательность процессов в миокарде, которые приводят к замедлению проведения возбуждения по сердцу и вызваны снижением коронарного кровотока.

Глава 7

ФИЗИОЛОГИЯ СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- особенности влияния артериальной системы на основные характеристики потока крови;

- процессы, происходящие в капиллярах, и от чего зависит их интенсивность;
- устройство вен и обеспечение возврата крови в сердце;

уметь

- объяснять механизмы сглаживания колебаний давления крови в крупных артериях, профиль падения давления в разных отделах сосудистого русла;

- описывать особенности обменных процессов в тканевых капиллярах, роль белков плазмы;

- рассчитывать сопротивление сосудов на основании измеренного давления крови и объемной скорости кровотока;

владеть

- навыками, позволяющими по строению стенки сосуда определять его место в сосудистой системе, отличать ламинарный кровоток от турбулентного.

7.1. Общие положения

Сосудистая система человека включает два последовательно расположенных отдела: большой круг кровообращения и малый круг кровообращения. Полное разделение этих кругов позволяет быстро распределять под высоким давлением кровь, обогащенную кислородом, что имеет большое значение для теплокровных организмов.

Большой круг кровообращения начинается в левом желудочке сердца. Из левого желудочка кровь поступает в аорту. Пройдя по восходящей части и дуге аорты, кровь по сонным артериям направляется к голове, а по подключичным артериям — к верхним конечностям. Нисходящая часть аорты дает начало артериям грудной полости, пронизывает диафрагму и переходит в брюшную полость. Брюшная аорта обеспечивает кровоснабжение органов брюшной полости и таза, а затем разветвляется на левую и правую подвздошную артерии, которые снабжают кровью органы малого таза и нижние конечности.

Крупные артерии разветвляются на более мелкие, а те, в свою очередь, разделяются на артериолы, которые впадают в капиллярную сеть. В капиллярах происходит обмен газами и другими веществами между кровью и тканевой жидкостью, т.е. реализуется одна из важнейших функций системы кровообращения.

Из капилляров кровь собирается в венулы, которые переходят в вены. От верхних конечностей и головы венозная кровь собирается в верхнюю полую вену. От туловища и нижних конечностей кровь сначала проходит по двум подвздошным венам, а затем поступает в нижнюю полую вену. Туда же впадают и две-три печеночные вены, которые несут кровь от печени (кровь в печень поступает по воротной вене от внутренних органов). Верхняя и нижняя полые вены впадают в правое предсердие, где и заканчивается большой круг кровообращения (рис. 7.1).

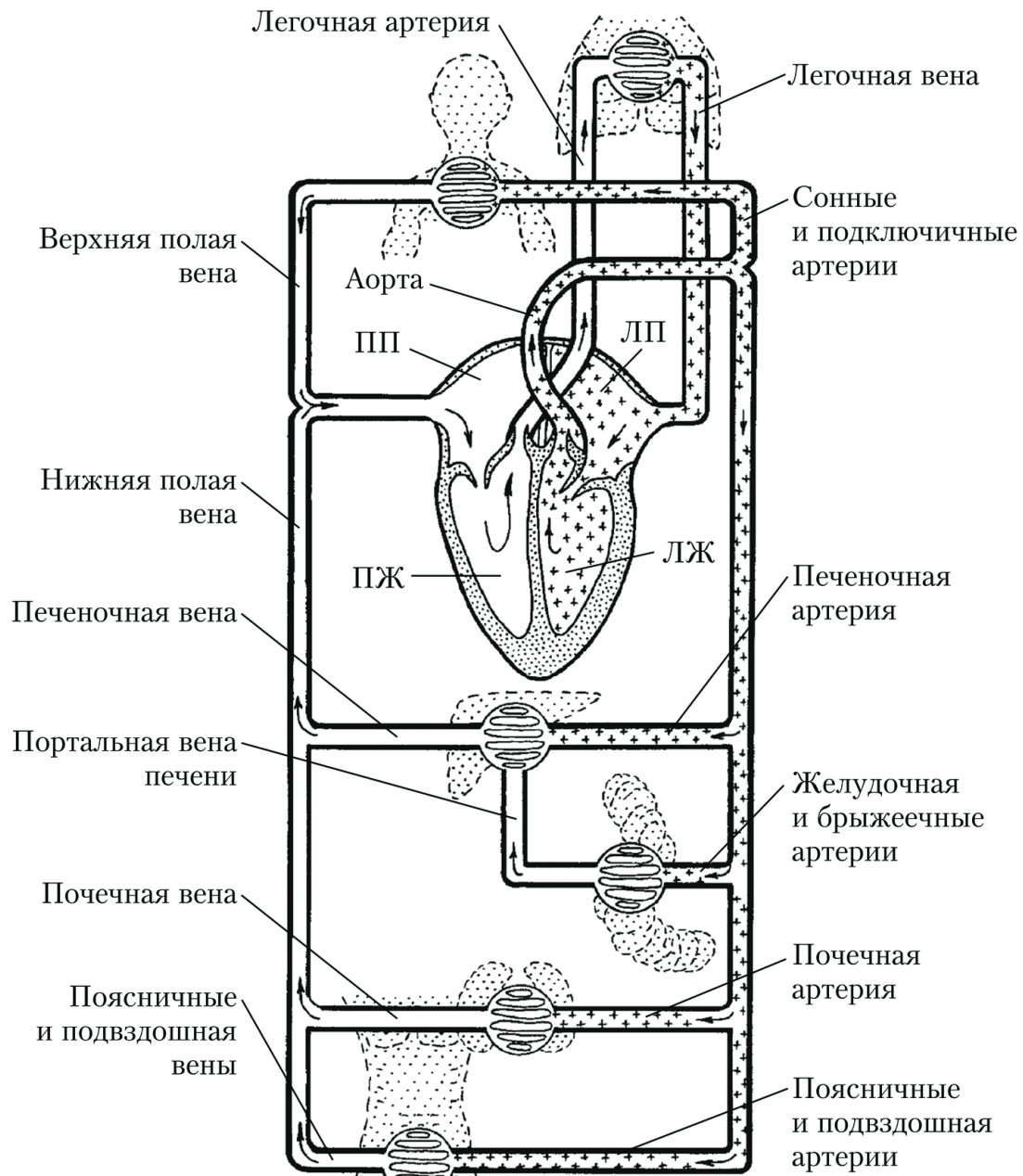


Рис. 7.1. Основные сосуды большого и малого кругов кровообращения:

ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие;
ПЖ — правый желудочек; ЛЖ — левый желудочек

Малый круг кровообращения начинается в правом желудочке сердца, из которого выходит легочная артерия. Так как этот сосуд выносит кровь из сердца, он называется артерией, хотя и содержит бедную кислородом

кровь. Легочная артерия ветвится на правую и левую легочные артерии, которые доставляют кровь соответственно в правое и левое легкое. Легочные артерии после многочисленных ветвлений образуют плотную капиллярную сеть вокруг легочных альвеол. Это самая густая капиллярная система организма обеспечивает эффективный газообмен между кровью и альвеолярным воздухом. Обогащенная кислородом кровь собирается сначала в мелкие, а затем — в крупные вены. Из каждого легкого выходит по две легочные вены, несущие кровь в левое предсердие, в котором заканчивается малый круг кровообращения (см. рис. 7.1).

7.2. Строение и функции артериальных сосудов

Артериальные сосуды обеспечивают поступление крови, изгнанной из сердца, ко всем органам и изменяют основные характеристики потока таким образом, чтобы кровь могла выполнить свои функции наилучшим образом. Кроме того, артериальные сосуды контролируют соответствие тканевого кровотока меняющимся потребностям тканей. Сосуды разного калибра в разной степени участвуют в решении перечисленных задач и имеют некоторые различия в структуре стенок.

Изнутри все артериальные сосуды выстланы слоем клеток эндотелия. Этот слой толщиной в одну клетку образует гладкую внутреннюю поверхность, непосредственно контактирующую с кровью. Эндотелий снижает сопротивление кровотоку, предохраняет клетки крови от механических повреждений, обеспечивает сложные взаимодействия между кровью и стенкой сосуда.

Клетки эндотелия располагаются на базальной мембране, к которой примыкает слой эластических волокон. Этих волокон особенно много в стенках аорты и крупных артериальных сосудов. Эндотелиальный слой, базальная и эластическая мембраны в совокупности образуют внутреннюю оболочку сосуда, которая называется интима. За эластической мембраной лежит слой гладкомышечных клеток. Этот слой наиболее развит в артериях и мелких артериях. Благодаря сокращению гладких мышц увеличивается напряжение сосудистой стенки и уменьшается просвет сосуда, что приводит к уменьшению кровотока и даже к его полной остановке в мелких сосудах. Именно гладкие мышцы являются основной мишенью как нервной, так и гуморальной регуляции сосудов.

К гладкомышечному слою снаружи примыкает плотная соединительнотканная наружная оболочка сосуда. В артериях в состав этой оболочки входит большое число коллагеновых волокон, которые, благодаря своей прочности, предохраняют стенку от избыточного растяжения под воздействием высокого давления крови (рис. 7.2).

Крупные артерии обеспечивают «сглаживание» колебаний давления, вызываемых сменой фаз сердечного цикла. Во время систолы желудочков давление в них повышается от уровня, близкого к нулю, до 120 мм рт. ст. в левом желудочке и до 25 мм рт. ст. — в правом. Таких же значений достигает систолическое давление крови в аорте и легочной артерии. По оконча-

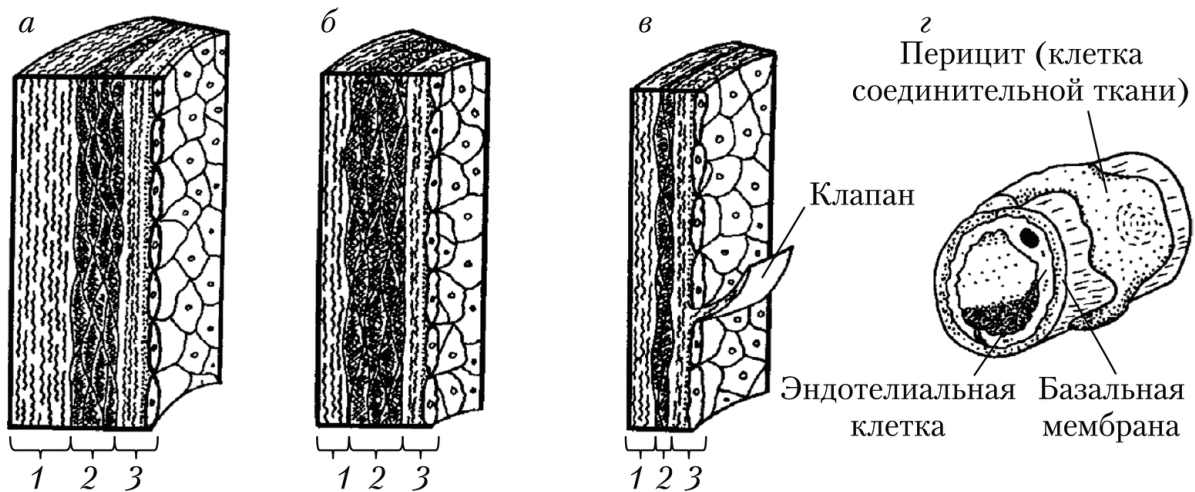


Рис. 7.2. Особенности строения стенок сосудов разного типа:

а — артерии эластического типа (крупные); *б* — артерии мышечного типа (артериолы); *в* — вены; *г* — капилляры; 1 — наружный слой из коллагеновых волокон (фиброзный слой); 2 — средний слой из гладких мышц; 3 — внутренний слой (интима) из эндотелиальных клеток на базальной мембране и эластических волокон

нии фазы сокращения, когда внутрижелудочковое давление падает почти до нуля, полулунные клапаны захлопываются, отделяя аорту и легочную артерию от желудочков. Давление в этих сосудах, в отличие от давления в желудочках, не падает до нуля, а только несколько снижается. Это происходит из-за того, что во время систолы желудочков под воздействием высокого давления крупные сосуды растягиваются. Растяжению способствуют многочисленные эластические волокна в составе их стенок. Во время диастолы, когда изгнание крови из сердца прекращается, давление в аорте и легочной артерии начинает падать, и их стенки стремятся вернуться в исходное нерастянутое положение. При этом они продолжают нагнетание крови в сосуды и не дают давлению упасть ниже 80 мм рт. ст. в аорте и ниже 10 мм рт. ст. в легочной артерии (рис. 7.3).

К крупным артериям относят **аорту** и **легочную артерию** с их ветвями, имеющими диаметр от 4 до 25 мм. Стенки этих сосудов характеризуются толщиной от 1 до 2 мм, при этом самыми развитыми являются слой эластических волокон и наружный соединительнотканый слой (рис. 7.2, *а*). Эти анатомические и функциональные особенности позволяют отнести крупные артериальные сосуды к *эластическому типу*, а их роль в системе кровообращения определить как амортизирующую (*функция «компрессионной камеры»*). Количество разветвлений у сосудов этого типа относительно мало; общая площадь поперечного сечения тоже относительно невелика. Противодействия току крови крупные артерии практически не оказывают, и давление крови в них снижается незначительно (рис. 7.4).

Артериальное давление крови является одним из важнейших показателей, характеризующих состояние сердечно-сосудистой системы человека. Нормальный уровень артериального давления — важнейшее условие обеспечения жизнедеятельности и полноценного функционирования всех органов и тканей. Систolicким артериальным давлением (P_c) называют максимальную величину давления крови, наблюдаемую в период систолы,

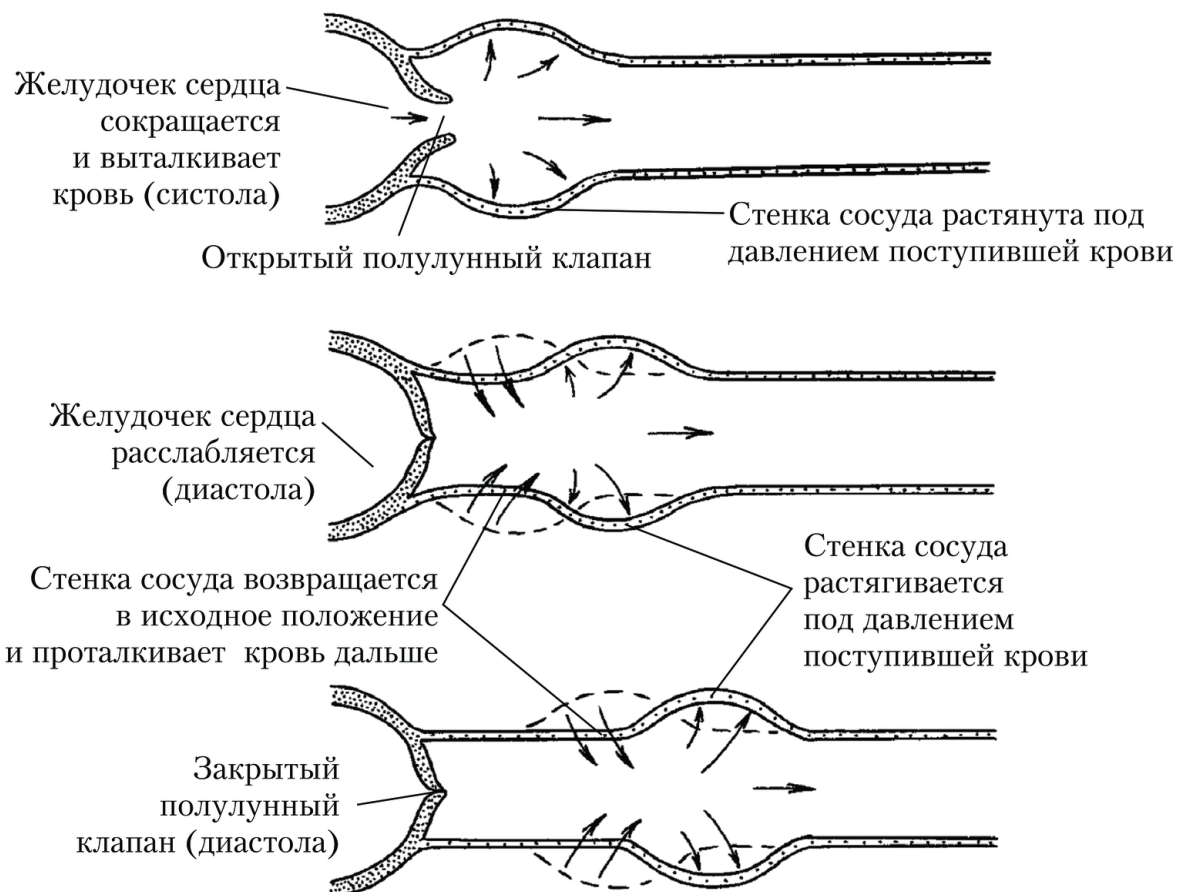


**Рис. 7.3. Схема сглаживания крупными артериями эластического типа колебаний давления, вызванных циклической работой сердца.
Механизм распространения пульсовой волны**

а диастолическим (P_d) — минимальную величину, наблюдаемую в период диастолы. Разность между величинами систолического и диастолического давления называют пульсовым давлением (P_p):

$$P_p = P_c - P_d.$$

Среднее артериальное давление (P_{cp}), которое составляет движущую силу кровотока, не равно среднему арифметическому систолического и диастолического давления (поскольку значение артериального давления во время сердечного цикла большую часть времени ближе к диастолическому), и рассчитывается по формуле

$$P_{cp} = P_d + (P_c - P_d) / 3.$$

Измерение артериального давления у человека производится двумя способами: прямым, или кровавым, при котором в сосуд вводится полая игла или канюля, соединенная с манометром; и непрямым, или бескровным, при котором используется система, предложенная итальянским врачом *С. Рива-Роччи* и усовершенствованная русским хирургом *Н. С. Коротковым*. Прямой способ точнее, но используется главным образом в клиниках. В обычных условиях у человека артериальное давление измеряют бескровным путем. Для этого на плечо накладывают резиновую манжету,

покрытую снаружи нерастяжимой тканью. Манжета сообщается с резиновой грушей и манометром. На плечевую артерию в области локтевого сгиба прикладывают фонендоскоп (рис. 7.5).

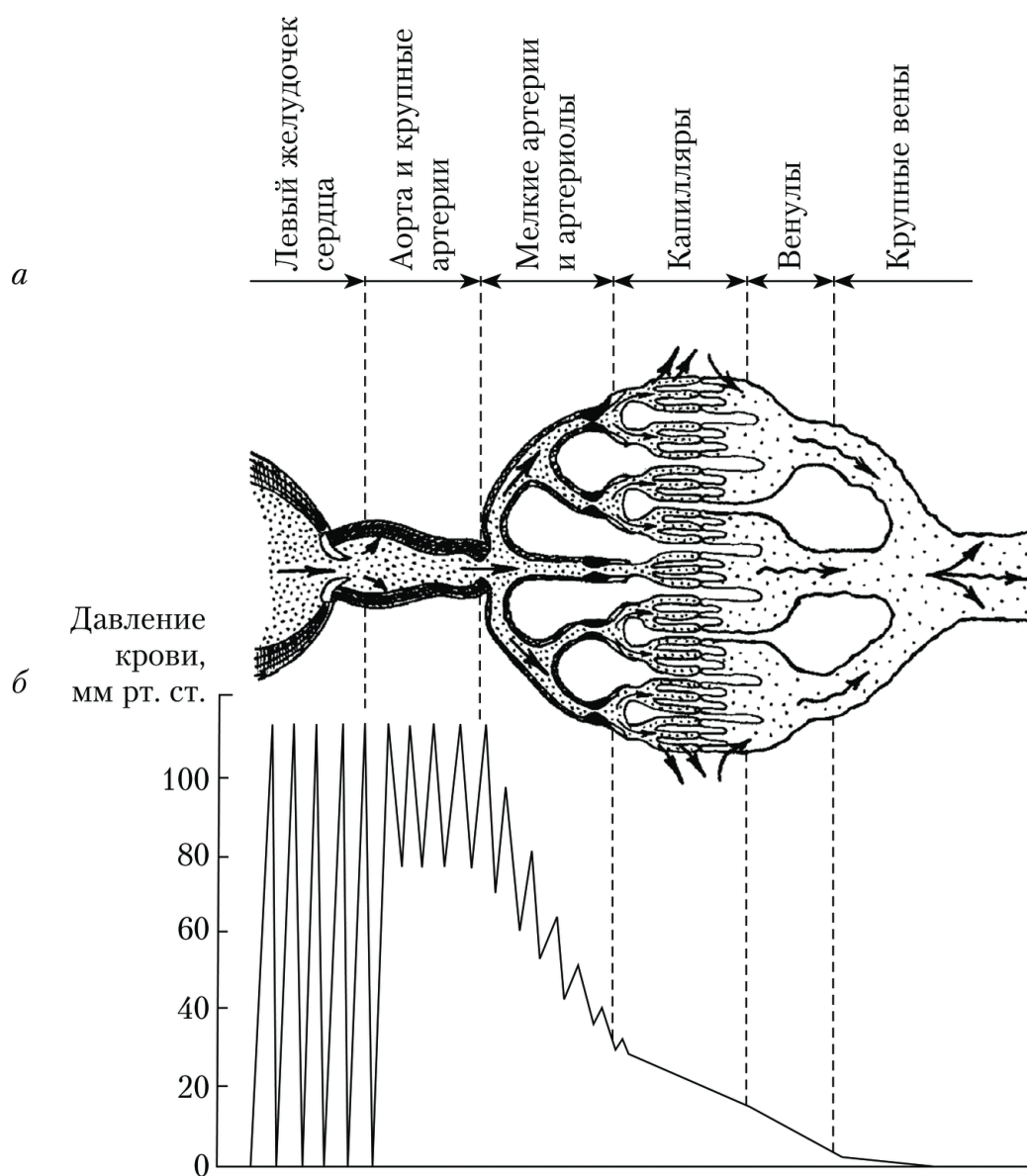


Рис. 7.4. Схематическое изображение основных групп сосудов большого круга кровообращения (а); профиль падения давления крови в сосудах большого круга кровообращения (б)

С помощью груши в манжете создают давление выше предполагаемого систолического давления крови. При этом плечевая артерия полностью пережимается и кровоток в ней прекращается. После этого давление в манжете начинают плавно снижать, контролируя показания манометра. Когда давление в манжете становится чуть ниже систолического, появляются короткие четкие звуки, сопровождающие каждый пульсовый удар (тоны Короткова). Эти звуки возникают в тот момент, когда систолическое давление крови позволяет ей преодолеть давление, созданное в тканях манжетой, и проталкиваться через пережатую артерию. По мере дальнейшего снижения давления в манжете звуки сначала нарастают, а затем стихают.

В момент исчезновения звуков давление в манжете будет соответствовать диастолическому давлению крови в сосуде (см. рис. 7.5).

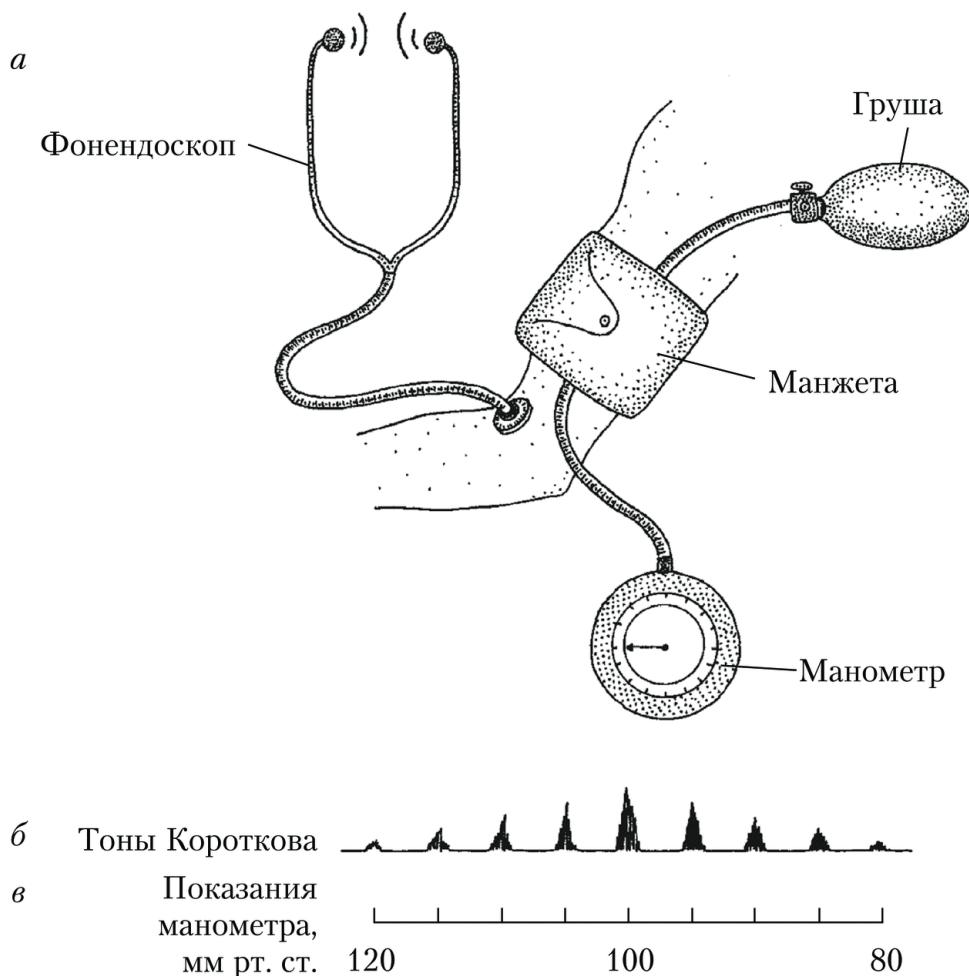


Рис. 7.5. Метод прямого измерения артериального давления у человека:

а — расположение приборов; *б* — появление, нарастание и затухание тонов Короткова; *в* — давление в манжете, соответствующее тонам Короткова

Артериальное давление у конкретного человека зависит от его возраста, пола, наследственной предрасположенности, влияния окружающей среды и других, в том числе еще неизвестных, факторов. У молодых здоровых людей нормальный уровень систолического давления находится в пределах 110–130 мм рт. ст. У пожилых людей верхняя граница нормы может сдвигаться до 150 мм рт. ст. Границы нормы для диастолического давления в плечевой артерии составляют 60–80 мм рт. ст. у молодых людей и достигают 90 мм рт. ст. у пожилых. У женщин до 50 лет артериальное давление в среднем ниже, чем у мужчин соответствующего возраста, а после 50 лет — несколько выше.

При непрерывной записи артериального давления помимо пульсовых волн, связанных с работой сердца (волны первого порядка), видны более медленные ритмические колебания (волны второго порядка), связанные по времени с дыхательными движениями. Кроме этих волн, могут быть выявлены волны третьего порядка с периодом около 10 с, происхождение которых обусловлено ритмическими изменениями тонуса периферических

сосудов. Указанные «быстрые» колебания артериального давления дополняются медленным суточным ритмом (эндогенный циркадный ритм): максимальный уровень давления наблюдается примерно в 15 ч, а минимальный — в 3 ч.

В повседневной жизни артериальное давление здорового человека претерпевает постоянные, в том числе значительные, колебания под влиянием как физических, так и психологических факторов. Эти колебания называются реактивными. Среди физических факторов, влияющих на давление, следует указать гравитацию, температуру и физическую нагрузку. Примером психологических влияний на давление может служить «предстартовая гипертензия», возникающая на соревнованиях, перед сдачей экзамена или при визите к зубному врачу. Артериальное давление увеличивается под влиянием бурных сновидений и снижается при спокойном сне. Во время приема пищи систолическое давление умеренно повышается, а диастолическое — снижается. Острая боль обычно сопровождается повышением давления, а хроническая — снижением.

Существование ритмических колебаний давления, а также его постоянных реактивных изменений затрудняет точное определение уровня артериального давления у человека. Для повышения точности производится несколько измерений и берется среднее значение.

В том случае, когда артериальное давление превышает уровень, считающийся нормальным для пола и возраста человека, говорят о *гипертензии* (*гипертонии*), а когда давление ниже нормального уровня — о *гипотензии* (*гипотонии*). Если эти отклонения сохраняются длительное время, т.е. носят хронический характер, можно сделать заключение о хронической патологии давления.

По своим последствиям для работы организма наиболее опасна гипертензия. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) патологией следует считать повышение систолического давления выше 160 мм рт. ст. и диастолического — выше 95 мм рт. ст. В реальной медицинской практике за верхнюю границу нормы принимаются значения 140/90 мм рт. ст. в юном возрасте, 150/100 мм рт. ст. у взрослых до 50 лет и 160/100 мм рт. ст. у взрослых после 50 лет.

Гипертензия может возникать либо при увеличении сердечного выброса, либо при повышении периферического сопротивления сосудов, либо при сочетании этих двух факторов. Клиницисты различают первичную (эссенциальную) и вторичную (симптоматическую) гипертензию. Причины первичной гипертензии не ясны, хотя на ее долю приходится до 90% случаев. Заболевание связывают с нарушением баланса ионов Na^+ , с повышенной активностью сердечно-сосудистого регуляторного центра ГМ, с влиянием генетических, конституциональных, социальных и экологических факторов. Вторичная гипертензия обычно сопровождает другие заболевания и тесно с ними связана. Так, например, почечная гипертензия развивается при поражении почек или их сосудов, повышение давления наблюдается при гипертиреозе (избыточной эндокринной активности щитовидной железы).

Артериальная гипертензия опасна тем, что она вызывает дегенерацию сосудов (атеросклероз), приводящую к снижению кровоснабжения многих

органов, в частности сердца, ГМ и почек. В условиях повышенного давления это может вызвать разрыв сосудов, что наблюдается при инсульте. Кроме того, всегда страдает сердце: нагрузка на него возрастает, кровоснабжение сердечной мышцы из-за склероза сосудов снижается. В результате развивается сердечная недостаточность.

Артериальный пульс представляет собой периодические колебания диаметра и напряжения артериальной стенки, волнообразно распространяющиеся вдоль сосуда. Пульсовая волна возникает как результат выброса крови из левого желудочка в аорту. При этом в аорте повышается давление крови, растягиваются ее стенки и увеличивается объем. Растяжение стенки порождает колебательный процесс, который распространяется по всему артериальному руслу и затухает на уровне артериол. Скорость распространения пульсовой волны увеличивается при утолщении стенки сосуда (при гипертонии), снижении ее растяжимости (при склерозе сосудов), а также при уменьшении диаметра сосуда (при тромбозе). В аорте скорость пульсовой волны равна 4–6 м/с, а в более мелких артериях, например в лучевой, она достигает 12 м/с. При этом распространение пульсовой волны опережает линейное продвижение в сосудах той порции крови, выброс которой из желудочков ее породил.

Пульсовые волны можно ощутить и зарегистрировать в большинстве артерий, расположенных близко к поверхности тела. Для их регистрации на область пульсации артерий накладывают датчики, реагирующие на изменения давления. Получаемую при этом запись называют *сфигмограммой*, а метод — *сфигмографией*.

За время одного сердечного цикла регистрируется пульсовая волна, которая имеет восходящий участок — анакроту, и нисходящий — катакроту. Анакрота отражает процесс растяжения стенки аорты во время систолы желудочка, а катакрота — поведение стенки во время диастолы желудочка. Пик сфигмографической кривой соответствует максимальному давлению крови в аорте. Спадение стенки аорты происходит неравномерно. В начальный период диастолы, когда желудочек расслабляется при еще открытых полулунных клапанах, давление в аорте падает резко, так как часть крови пытается вернуться в сердце. Этот процесс отражается на катакроте в виде инцизуры («вырезки»). Отражаясь от закрытого клапана, волна крови создает в аорте новое кратковременное повышение давления, что приводит к появлению на сфигмограмме дикротического подъема (рис. 7.6).

Исследование пульса путем пальпации (прощупывания) лучевой артерии в области запястья позволяет получить информацию как о работе сердца, так и о состоянии всей сердечно-сосудистой системы. При этом используются такие характеристики пульса, как частота, ритм, наполнение, напряжение и скорость.

Частота пульса позволяет сделать вывод о сердечном ритме. Нормальная частота составляет 60–80 уд/мин. Редкий пульс (ниже 60 уд/мин) свидетельствует о брадикардии, частый пульс (выше 80 уд/мин) — о тахикардии.

Пульсовой ритм позволяет сделать вывод о равномерности работы сердца. В норме колебания частоты пульса не должны превышать 10%

от среднего уровня (учащение при вдохе и урежение при выдохе). Отклонения от этой нормы свидетельствуют о сердечной аритмии.

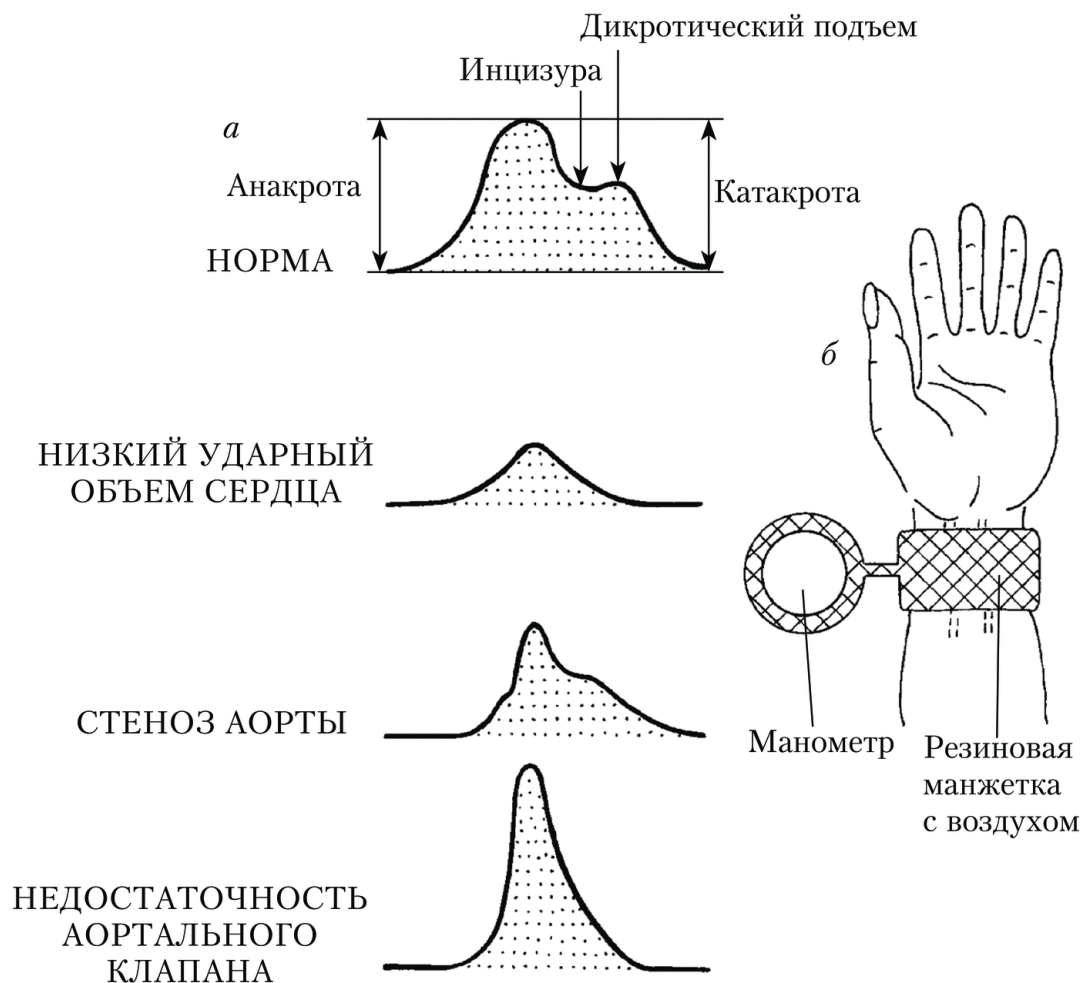


Рис. 7.6. Форма и амплитуда пульсовой волны в лучевой артерии в норме и при некоторых патологиях сердечно-сосудистой системы (а). Способ регистрации пульсовой волны (б)

Наполнение пульса является интегральной характеристикой величины пульсового давления, объемной скорости кровотока и эластичности сосудов. При значительном ослаблении сердечной деятельности наблюдается крайний вариант слабого наполнения — нитевидный пульс.

Напряжение пульса характеризует уровень артериального давления и определяется по силе, которую надо приложить к артерии, чтобы места сдавливания исчезла пульсация. У гипертоников наблюдается твердый пульс.

Скорость пульса отражает скорость увеличения давления в аорте во время систолы. Быстрый пульс может свидетельствовать о возрастании общего периферического сопротивления сосудов или дефекте аортального клапана, медленный — о сужении аорты или снижении сократимости желудочка. Пульсовая диагностика широко распространена в восточной медицине. Китайские врачи на основании исследований пульса диагностируют до нескольких сотен заболеваний, среди которых есть болезни, прямо не связанные с сердечно-сосудистой системой.

Мелкие артерии и артериолы обеспечивают регуляцию притока крови к тканям, снижение давления крови на подходе к капиллярному руслу и окончательное сглаживание колебаний давления, возникающих из-за ритмической смены сердечных фаз. К этой группе относятся сосуды диаметром от 10 до 100 мкм. Они имеют относительно толстые стенки (от 2 до 6 мкм), в которых наибольшее место занимает слой гладкомышечных клеток. Это позволяет таким сосудам эффективно регулировать приток крови к тканям, в том числе полностью перекрывать кровоток через отдельные участки капиллярного русла (прекапиллярные сфинктеры). По анатомическим и физиологическим признакам мелкие артерии и артериолы относятся к сосудам мышечного типа. Большая суммарная площадь внутренней поверхности (площадь соприкосновения стенки сосуда с кровью), большое количество разветвлений, а также толстая мышечная стенка приводят к тому, что мелкие артерии и артериолы оказывают очень серьезное сопротивление кровотоку. Давление крови в этих сосудах снижается на 50—60 мм рт. ст., т.е. почти вдвое, а его колебания, связанные с работой сердца, полностью затухают. В результате этого к капиллярам кровь притекает равномерным потоком под давлением около 35 мм рт. ст. (см. рис. 7.4).

7.3. Строение и функции капиллярных сосудов

Функции капилляров в системе кровообращения являются самыми важными. Именно в них происходит обмен газами и другими веществами между кровью и тканевой жидкостью. Капилляры имеют очень тонкие стенки, которые состоят из эндотелиальных клеток, лежащих на базальной мембране. Мышечные волокна, которые могли бы менять величину просвета сосудов, в стенках капилляров полностью отсутствуют (см. рис. 7.2, з). Капиллярный кровоток по этой причине полностью зависит от разности давлений в приносящих и выносящих сосудах. Падение давления в капиллярной сети, несмотря на ее густоту и маленький диаметр капилляров (4—8 мкм), значительно меньше, чем в артериолах. Давление в капиллярах снижается приблизительно на 20 мм рт. ст. (с 35 до 15 мм рт. ст.). Такое небольшое падение давления связано с устойчивостью капиллярных стенок к растяжению из-за небольшого количества эластических элементов.

Микроциркуляция представляет собой комплекс процессов, происходящих в прекапиллярных артериолах, капиллярной сети и посткапиллярных венах, который включает, помимо организации кровотока, обмен жидкостью и растворенными в ней веществами между кровью и тканями. Совокупность сосудов, участвующих в этих процессах, рассматривается как функциональная единица и называется микроциркуляторным руслом. Кровь поступает в микроциркуляторное русло по артериолам. От артериол отходят метартериолы, от которых, в свою очередь, берут начало капилляры. В местах отхождения капилляров от метартериол располагаются гладкомышечные прекапиллярные сфинктеры, способные при сужении полностью перекрывать кровоток в конкретных капиллярах. Кроме метар-

териол, от артериол могут отходить микрососуды, несущие кровь в вены, минуя капилляры. Эти сосуды называются артерио-венозными анастомозами или шунтами. Таких анастомозов особенно много в коже, где они способствуют терморегуляции (рис. 7.7).

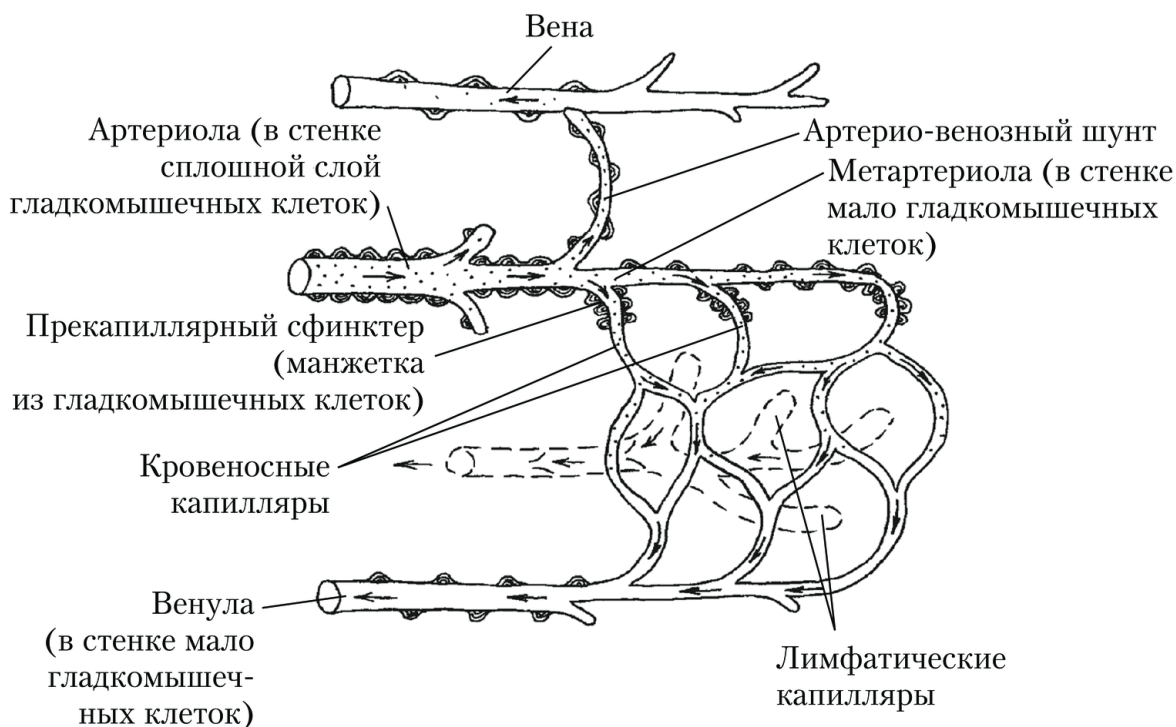


Рис. 7.7. Основные элементы микроциркуляторного русла

Обменная функция в микроциркуляторном русле принадлежит капиллярам, хотя газообмен может происходить и в других микрососудах. За счет своей многочисленности капилляры образуют огромную диффузионную поверхность. В зависимости от функций, выполняемых органом, и интенсивности обменных процессов густота капиллярной сети может сильно различаться. Меньше всего капилляров в костной, жировой, соединительной тканях и гладких мышцах (250–300 капилляров на 1 мм^3). В 1 мм^3 скелетной мышцы содержится от 300 до 2000 капилляров в зависимости от вида мышц и степени их тренированности. Самая высокая плотность капилляров наблюдается в тканях ГМ, сердца, печени, почек, красного костного мозга, эндокринных и экзокринных желез (2500–3000 капилляров на 1 мм^3). Когда орган находится в состоянии покоя, значительная часть его капилляров закрыта. Когда орган активизируется, доля открытых капилляров возрастает (например, в работающей скелетной мышце — в 5–10 раз). Это правило не распространяется на сосуды ГМ, которые функционируют постоянно.

Основные типы капилляров, которые характерны для разных тканей организма, отличаются друг от друга как строением эндотелиального слоя, так и структурой базальной мембраны. Выделяются три типа капилляров: сплошные, окончатые и несплошные (рис. 7.8).

Сплошные капилляры характерны для мышц всех типов, легких, ЦНС, а также жировой и соединительной тканей. Эндотелий таких капилляров

образован одним слоем клеток длиной 30 мкм, шириной 10 мкм и толщиной 0,1—0,3 мкм (в области ядра — 2—3 мкм). Межклеточные пространства очень малы (0,1 мкм) и заполнены веществом полисахаридной природы. Эндотелиальные клетки пронизаны водными порами, образованными специальными белками аквапоринами. Помимо этих пор, характерных для всех эндотелиальных клеток, в сплошных капиллярах существуют межклеточные каналы несколько большего размера, чем поры. Такие каналы отсутствуют в капиллярах мозга, что можно рассматривать как элемент гемато-энцефалического барьера. Наружная поверхность эндотелиальных клеток покрыта базальной мембраной, которая состоит из тонких фибриллярных элементов, погруженных в аморфную полисахаридную основу. Базальная мембрана имеет толщину от 0,2 до 0,6 мкм и препятствием для транспорта веществ не является.

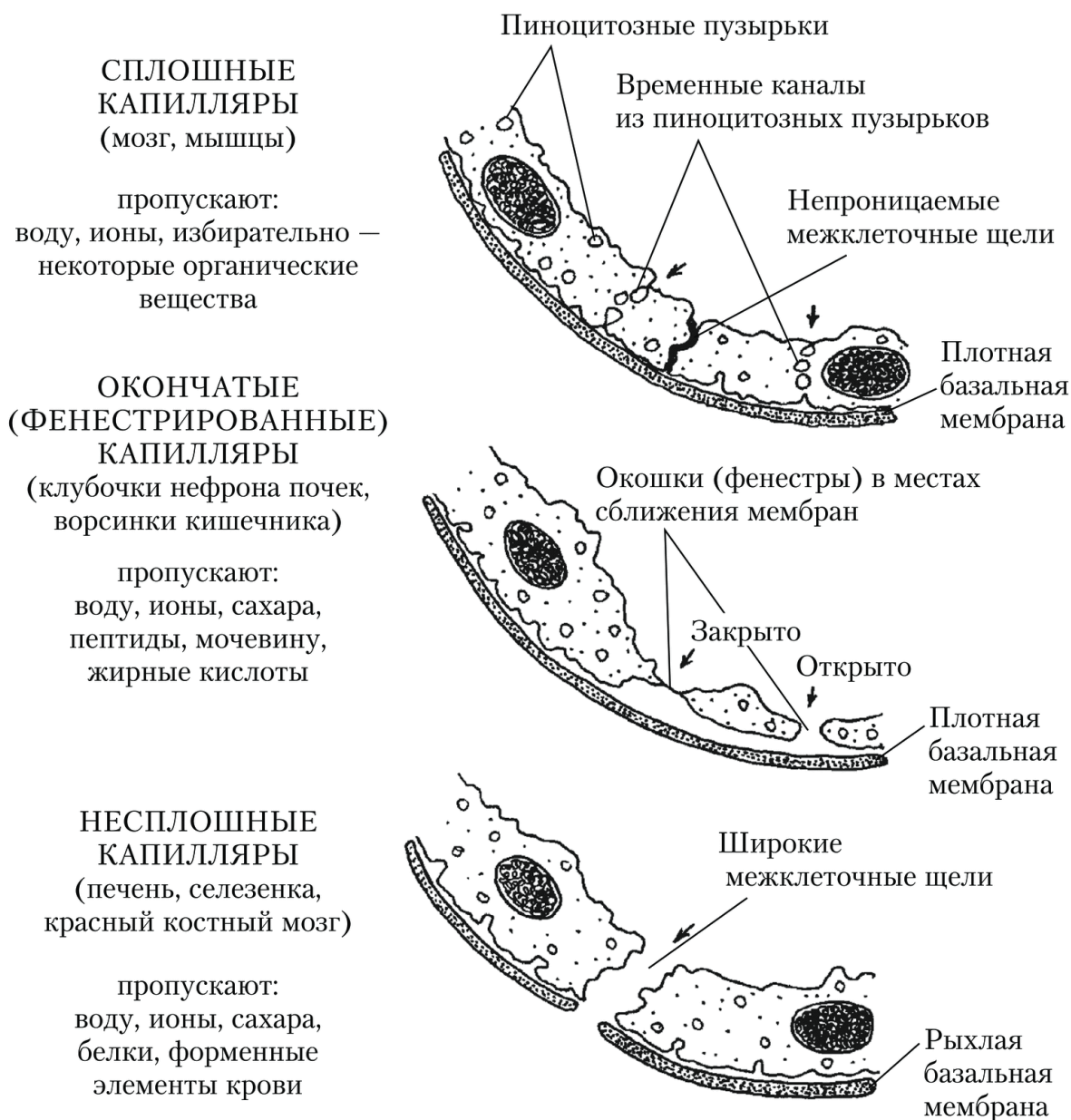


Рис. 7.8. Участки стенок капиллярных сосудов разных типов. Морфологические особенности и проницаемость для разных веществ и клеток

Окончатые капилляры встречаются в почечных клубочках, слизистой оболочке кишечника и сосудистой оболочке глаза. Эндотелиальные клетки таких капилляров имеют уплощенные участки, пронизанные каналами. Эти каналы крупнее пор, они могут быть прикрыты мембранными створками, которые открываются при расширении капилляров. С помощью таких каналов (фенестр) может происходить быстрый обмен водой и растворенными в ней ионами и мелкими молекулами, примером чего может быть фильтрация в капиллярных клубочках почек. Базальная мембрана клубочковых капилляров толще обычной почти в 5–10 раз, что связано с высоким уровнем давления протекающей по ним крови (около 70 мм рт. ст.).

Несплошные капилляры имеют в эндотелиальном слое значительные межклеточные промежутки, через которые могут проходить не только макромолекулы, но даже клетки крови. Базальная мембрана у несплошных капилляров развита плохо и препятствием для прохождения клеток не является. Такие капилляры характерны для печени, селезенки и красного костного мозга. В селезенке через межклеточные промежутки из капилляров выходят «состарившиеся» эритроциты, а в красном костном мозге в капилляры проникают «созревшие» форменные элементы.

Обменные процессы в капиллярах обеспечивают поступление в ткани кислорода и питательных веществ, а также выведение углекислого газа и продуктов метаболизма. Перенос веществ через стенку капилляра обеспечивается такими механизмами, как диффузия, фильтрация, реабсорбция, активный транспорт (микропиноцитоз).

Движущей силой *диффузионного переноса* является разница концентраций ($C_1 - C_2$) переносимого вещества по обе стороны диффузионного барьера. Количество диффундирующего через барьер вещества (M) прямо пропорционально разности его концентраций ($C_1 - C_2$), площади барьера (S), коэффициенту проницаемости (k) барьера для этого вещества и обратно пропорционально толщине барьера (d). Эту зависимость описывает закон Фика:

$$M = k \cdot S \cdot (C_1 - C_2) / d.$$

Для воды коэффициент проницаемости особенно высок. Даже в сплошных капиллярах она может проходить через мембраны клеток капиллярного эндотелия по специализированным микропорам, образованным белками аквапоринами. Вместе с водой через капиллярную стенку могут легко проходить мелкие молекулы и ионы минеральных водорастворимых веществ. По этой причине их концентрация в плазме крови и в тканевой жидкости практически одинакова.

Молекулы большего размера через водные поры не проходят, поэтому коэффициент проницаемости капиллярной стенки, например, для белка альбумина в 10 000 раз меньше, чем для воды. Для переноса высокомолекулярных веществ эндотелиальные клетки капилляров всех типов способны осуществлять *микропиноцитоз*. При этом в месте контакта крупной молекулы с эндотелиальной клеткой образуется сначала впячивание мембраны, а затем — транспортная вакуоль, внутри которой молекула преодолевает

внутриклеточное пространство и выводится в тканевую жидкость. Процесс идет с затратой энергии, т.е. носит активный характер.

Самым высоким коэффициентом проницаемости характеризуются жирорастворимые вещества. Они проходят через стенку по фосфолипидным мембранам, т.е. по всей клеточной поверхности, а не только по порам и каналам. Таким путем переносятся кислород, углекислый газ, алкоголь и ряд других соединений.

В артериальный конец капилляра кровь поступает под гидростатическим давлением 35 мм рт. ст. Гидростатическое давление тканевой жидкости, которая окружает капилляр, находится в диапазоне от 0 до 5 мм рт. ст., следовательно, между кровью и тканью возникает градиент (разность) гидростатического давления, равный 30–35 мм рт. ст., создающий условия для выхода воды из капилляра. Гидростатическому давлению противодействует онкотическое давление, которое формируется растворенными белками, удерживающими воду, и пропорционально их концентрации. Онкотическое давление крови равно 25 мм рт. ст., а тканевой жидкости, обедненной белками, — всего 3–4 мм рт. ст. Градиент онкотического давления составляет 21–22 мм рт. ст., что примерно на 10 мм рт. ст. меньше градиента гидростатического давления. По этой причине в артериальном конце капилляра вода и растворенные в ней мелкие молекулы и ионы выходят из крови в ткань. Процесс называется *филтрацией*, а давление, его обеспечивающее, — *филтрационным давлением*.

При прохождении крови по капилляру происходит падение гидростатического давления и, как следствие, — *филтрационного*. В венозном конце капилляра гидростатическое давление крови достигает 17 мм рт. ст., и градиент по нему падает до 12–17 мм рт. ст., т.е. становится меньше градиента онкотического давления. В этих условиях вода начинает перемещаться из ткани в капилляр, и процесс идет тем интенсивнее, чем ближе кровь к концу капилляра. Перемещение воды из ткани в кровь под влиянием градиента онкотического давления называется *реабсорбцией*.

Схема, иллюстрирующая процессы филтрации и реабсорбции в микроциркуляторном русле, приведена на рис. 7.9. У здорового человека за сутки из сосудов в ткани филтрируется около 20 л жидкости, а реабсорбируется обратно около 18 л. Оставшаяся в ткани жидкость (2 л) идет на образование лимфы и выводится по лимфатической системе.

Водный баланс между капиллярной кровью и тканевой жидкостью может быть нарушен. В этом случае развивается отек. Причиной может быть высокое гидростатическое давление крови в капиллярах, которое наблюдается, например, при гипертонии. Другой вид отека может развиваться при увеличении проницаемости капиллярных стенок или выходе из клеток в тканевую жидкость избыточного количества белка. Такие ситуации возникают при воспалениях, ожогах, аллергических реакциях и др. Увеличение концентрации белка повышает онкотическое давление тканевой жидкости и снижает реабсорбцию воды. Еще одной причиной отека может стать затруднение оттока жидкости по лимфатическим сосудам.

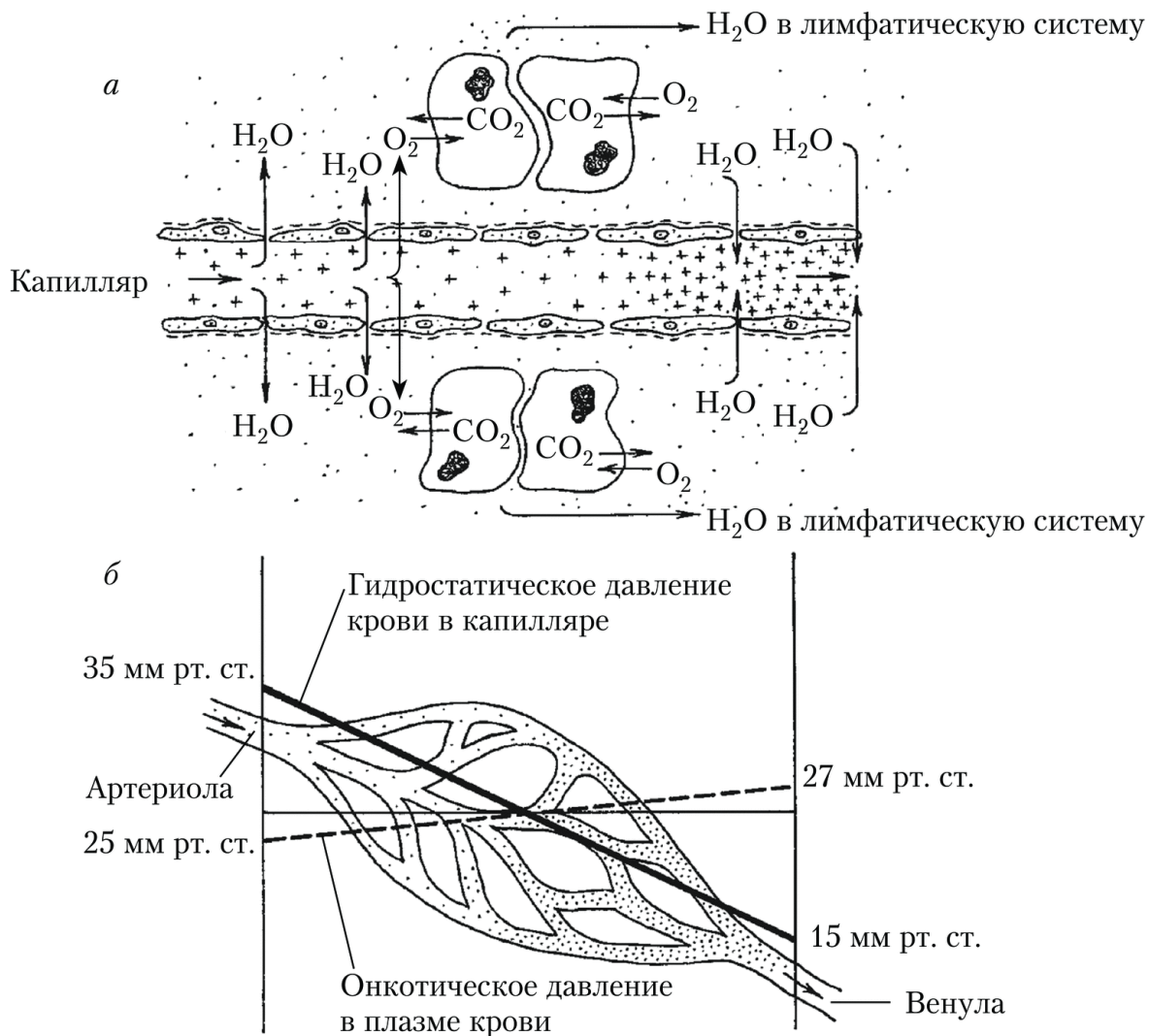


Рис. 7.9. Схема обмена жидкостью между кровеносным капилляром и межклеточным пространством в тканях организма (а).

Динамика падения гидростатического давления и роста онкотического давления в капиллярах (б)

7.4. Строение и функции венозных сосудов

Венулы и **мелкие вены** обеспечивают отток крови от капилляров. Эти сосуды отличаются от капилляров большими размерами (20 мкм — 0,5 мм) и наличием в составе стенки, помимо эндотелия и базальной мембраны, тонкого слоя гладких мышц и наружной соединительнотканной оболочки. Эта оболочка тоньше и эластичнее, чем у артерий, благодаря чему стенки венул способны растягиваться при поступлении избытка крови. Движение крови при этом замедляется; этот процесс называется депонированием. Способность к депонированию крови особенно выражена у венозных сосудов селезенки, печени, кожи и легких.

При низком уровне давления крови поперечный просвет вен имеет овальную форму. Когда приток крови увеличивается, вены, даже не растягиваясь, а только принимая более округлую форму, способны дополнительно увеличить свой объем. Благодаря густоте венозной сети и осо-

бенностям строения стенок мелкие вены и венулы содержат до 55% всей имеющейся в организме крови, уровень ее давления при этом близок к нулю (рис. 7.10).

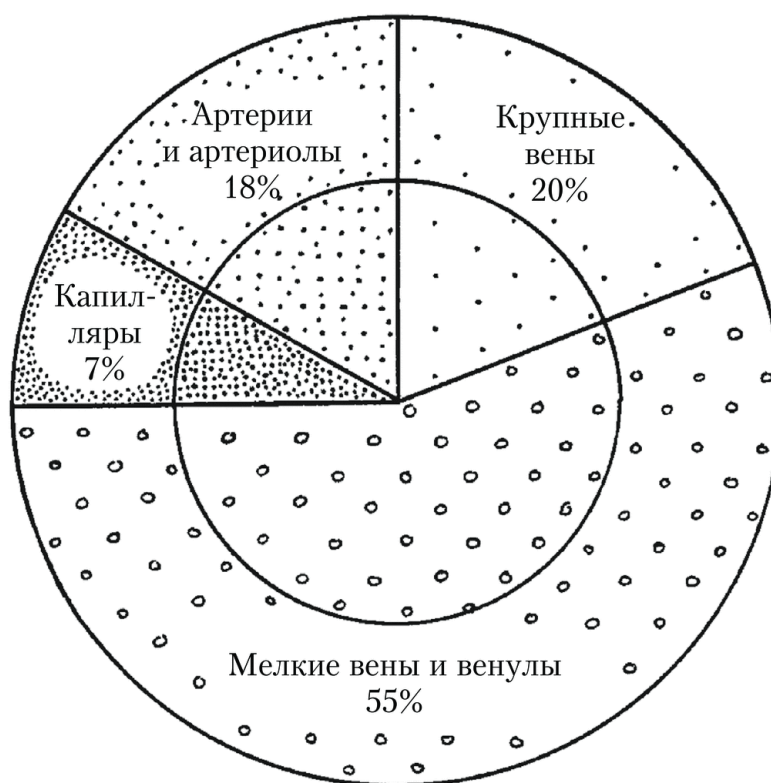


Рис. 7.10. Относительная величина объема крови в разных отделах сосудистой системы

Большинство вен снабжено системой клапанов. Клапаны представляют собой соединительнотканые выросты стенок сосудов, способные перекрыть их просвет в тех случаях, когда венозная кровь начинает двигаться в направлении «от сердца». Венозные клапаны называются полулунными. Система венозных клапанов играет важную роль в перемещении крови по венам (рис. 7.11).

Функции **крупных вен** близки к функциям более мелких. Основное место среди них занимает емкостная. Так как сердце получает кровь непосредственно из крупных вен, то любое изменение их емкости может оказывать влияние на наполнение предсердий. Например, при переходе человека из горизонтального в вертикальное положение сила тяжести вызывает накопление крови в венах конечностей и нижней части тела. В результате снижается наполнение сердца и падает давление. Это приводит к уменьшению кровоснабжения ГМ и может вызвать головокружения, если вовремя не включатся рефлекторные механизмы.

К крупным венам относятся венозные сосуды, имеющие диаметр от 5 до 30 мм и стенки толщиной от 0,5 до 1,5 мм. Строение стенок вен аналогично строению стенок крупных артерий, однако наружная мембрана тоньше и эластичнее.

Движение крови по венам, в отличие от движения по артериям, обеспечивается незначительным градиентом гидростатического давления. В вену-

лах большого круга давление крови составляет 12—20 мм рт. ст., а в венах малого — 6—8 мм рт. ст. В месте впадения вен в правое предсердие давление равно 0—6 мм рт. ст., а в устье вен малого круга — около 3 мм рт. ст. Таких перепадов недостаточно для эффективного возврата венозной крови и требуются дополнительные механизмы, способствующие усилению кровотока. Одним из таких механизмов является так называемый *дыхательный насос*. Его работа связана с перепадами давления в плевральной полости грудной клетки в процессе дыхания. При вдохе давление в плевральной полости падает на 3—6 мм рт. ст., что отражается на тонкостенных грудных венах. Просвет этих вен становится шире, что усиливает приток крови из нижележащих вен. При затяжном кашле складывается обратная ситуация: грудные вены пережимаются высоким давлением в плевральной полости и возврат крови к сердцу снижается. Сердечный выброс может уменьшиться настолько, что вызовет недостаточность мозгового кровотока и потерю сознания.

Другим важным механизмом, облегчающим возврат венозной крови, является *мышечный насос* (см. рис. 7.11).

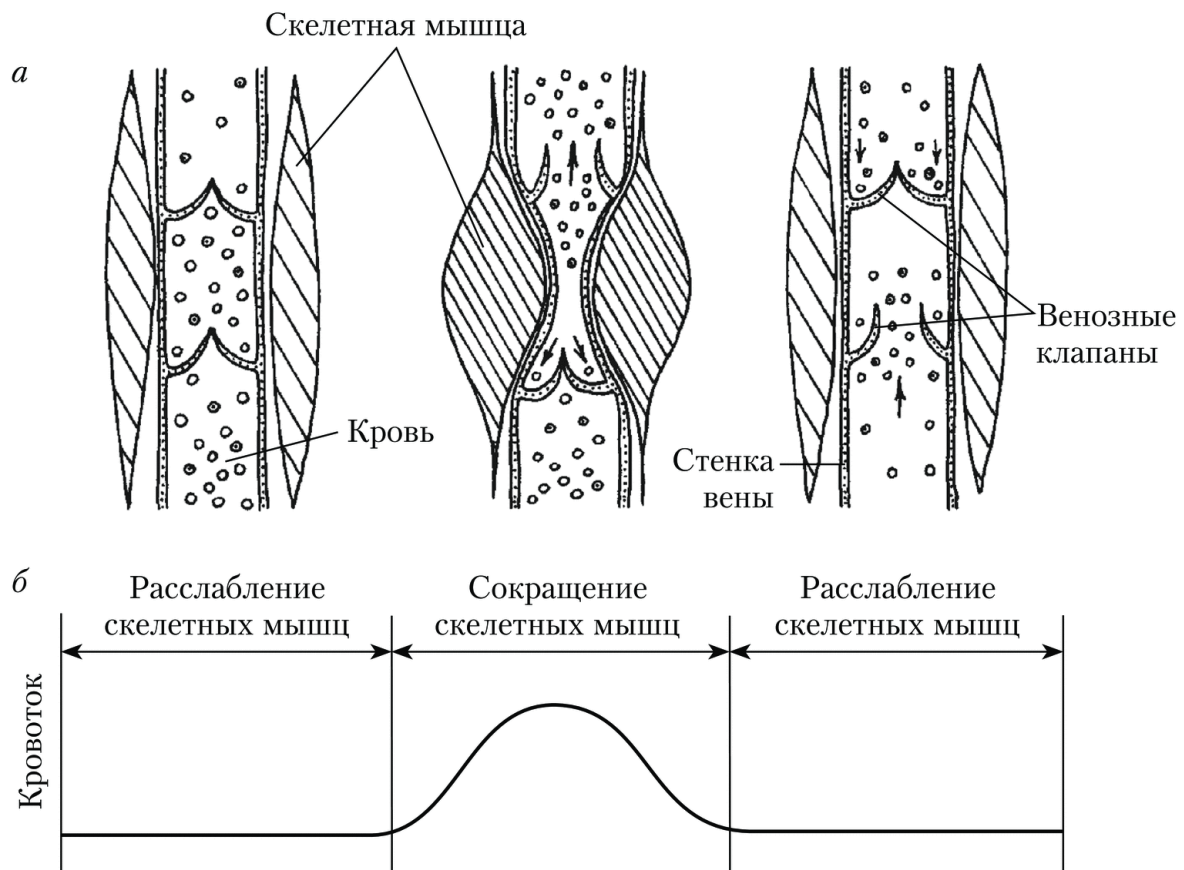


Рис. 7.11. Влияние механизма мышечного насоса на движение крови по венам:

а — пережатие вены сокращающимися скелетными мышцами и работа системы полулунных клапанов вен; *б* — увеличение кровотока по вене при сокращении окружающих скелетных мышц

Скелетные мышцы, по которым проходят вены, при сокращении пережимают их эластичные стенки. Кровь при этом выдавливается исключительно в направлении сердца, так как ее движению в направлении капилляров

препятствуют венозные клапаны. Механизм мышечного насоса становится основным при ритмических сокращениях мышц ног (бег, ходьба и др).

Аналогично мышечному насосу на кровоток в венах может влиять сокращение гладких мышц венозных стенок, а также пульсация крупных артерий, вдоль которых проходят венозные сосуды. Несмотря на сходство с мышечным насосом, вклад этих механизмов в венозный кровоток считается незначительным.

Более важным фактором является *присасывающее действие сердца*. Оно возникает по двум причинам. Во-первых, во время систолы желудочков они сдвигаются вниз, оттягивая за собой предсердия, которые приобретают удлиненную форму. Это приводит к быстрому падению давления в предсердиях и ускоренному притоку венозной крови. Во-вторых, во время диастолы желудочков давление в них понижается, что ускоряет приток крови после открытия атриовентрикулярных клапанов.

7.5. Закономерности движения крови по сосудам

Закономерности движения крови по сосудам изучает гемодинамика. Этот раздел физиологии тесно связан с гидродинамикой — областью физики, изучающей движение жидкостей. Одним из важнейших показателей движения крови по сосудам является *объемный кровоток* (Q), который определяется как объем крови, протекающий через поперечное сечение сосуда в единицу времени и измеряется в миллиметрах в минуту (мл/мин). Часто используется такой показатель, как *объемный кровоток в органе* — объем крови, протекающей через все сосуды органа в единицу времени. Для характеристики всей системы кровообращения введено понятие *системного кровотока*, который рассчитывается как объем крови, выброшенной левым желудочком в аорту за минуту. Другое название этого показателя — минутный объем крови. У взрослого человека в покое он равен 4–5 л/мин.

Кровь движется благодаря разнице давлений (ΔP) в начале сосуда (P_1) и в конце сосуда (P_2). Движению крови противодействует сопротивление сосуда (R). Объем крови, протекающей через поперечное сечение сосуда в единицу времени, прямо пропорционален разности давлений в начале и конце сосуда и обратно пропорционален его сопротивлению. Этот основной закон гемодинамики описывается формулой

$$Q = (P_1 - P_2) / R.$$

Кровоток в большом круге кровообращения зависит от разности давлений крови в начале аорты и в устьях полых вен. Так как давление крови в устьях полых вен близко к нулю, то разность давлений будет близка к уровню давления в начале аорты. Это позволяет упростить формулу до вида

$$Q = P / R,$$

где R — суммарное сопротивление сосудистой системы большого круга (общее периферическое сопротивление сосудов); P — уровень давления в начале аорты. Сосуды разного типа вносят разный вклад в общее пери-

ферическое сопротивление кровотоку, по этой причине падение давления в разных частях сосудистого русла неодинаково. В крупных артериях, капиллярах и венулах давление снижается незначительно. В мелких артериях и артериолах давление падает более чем в два раза.

Сопротивление кровотоку (R) зависит от радиуса сосуда (r), его длины (l) и вязкости крови (ν). Эту зависимость описывает формула Пуазейля:

$$R = (8 \cdot l \cdot \nu) / (\pi \cdot r^4).$$

Так как число π является константой, а длина сосуда практически стабильна, основной вклад в изменение сопротивления сосуда вносит его радиус (в формуле Пуазейля он возводится в 4-ю степень). Например, если радиус сосуда уменьшится с 4 до 2 мм, то его сопротивление кровотоку возрастет в 16 раз (2^4). Кровоток через такой сосуд при неизменных значениях давления также уменьшится в 16 раз.

Вязкость крови тоже является переменной величиной. Она способна увеличиваться в 1,5–2 раза при возрастании числа эритроцитов (гематокрита) и количества белка в плазме. Вязкость крови увеличивается при активации системы свертывания, а также при снижении температуры крови. В пальцах рук, охлажденных в ледяной воде, вязкость крови, заполняющей сосуда, может увеличиваться в три раза.

Еще одним важным гемодинамическим показателем является линейная скорость кровотока. Она определяется как расстояние, пройденное кровью за единицу времени, и имеет размерность [см/с]. Связь линейной скорости кровотока (L) с объемным кровотоком (Q) описывается формулой

$$L = Q / (\pi \cdot r^2).$$

Из формулы следует, что линейная скорость кровотока в сосудах пропорциональна объемному кровотоку через них и обратно пропорциональна площади поперечного сечения этих сосудов ($\pi \cdot r^2$). Например в аорте, площадь поперечного сечения которой равна в среднем 4 см², скорость перемещения частиц крови составляет в покое около 50 см/с. По направлению к капиллярам суммарный поперечный просвет сосудов увеличивается, а линейная скорость крови — уменьшается. Самой низкой она становится в капиллярах, суммарное поперечное сечение которых в 500–600 раз больше, чем у аорты. Медленный ток крови в капиллярах (0,1 см/с) обеспечивает высокую эффективность обменных процессов между кровью и тканями. В венах скорость кровотока возрастает обратно пропорционально уменьшению суммарной площади их поперечного сечения. По этой причине она минимальна в венулах и достигает значения 20 см/с в устье полых вен.

Рассмотренные закономерности движения крови по сосудам справедливы только для потока, в котором все частицы движутся в одном направлении, причем по прямой. Такое течение жидкости называется ламинарным, в отличие от турбулентного течения, при котором в потоке возникают «завихрения». Вероятность возникновения турбулентности прямо пропорциональна линейной скорости потока, диаметру сосуда и плотности жид-

кости и обратно пропорциональна вязкости. В большинстве сосудов ток крови носит ламинарный характер, но небольшие турбулентные завихрения возникают в местах ветвления сосудов. Таким образом, «архитектура» сосудистой сети также влияет на вероятность возникновения турбулентности. В норме турбулентность возникает только в желудочках и, в меньшей степени, в предсердиях. Она способствует перемешиванию крови и обеспечивает ее однородность. Например, не во всех участках легкого кровь обогащается кислородом в равной степени. Турбулентность в левом желудочке обеспечивает такое ее смешивание, что все ткани организма получают кровь, содержащую одинаковое количество кислорода. При тяжелой физической нагрузке, когда кровоток в аорте может увеличиться в пять раз, в ней тоже могут развиваться турбулентные завихрения потока. Кроме того, турбулентные завихрения потока могут возникнуть в сосудах на участках, расположенных сразу после сужений, вызванных атеросклеротическими бляшками или тромбами. Турбулентность в этих случаях ухудшает кровоток через сосуды, становясь еще одним фактором риска развития патологий.

Резюме

1. Артерии не только доставляют кровь к капиллярным сетям, но и так влияют на поток крови, что его характеристики максимально способствуют высокой эффективности обменных процессов в тканях.

2. Крупные артерии сглаживают перепады давления, создаваемые работой сердца, а мелкие артерии регулируют постоянный кровоток.

3. Совокупность артериол, метартериол, венул и связывающая их капиллярная сеть составляют функциональную единицу — микроциркуляторное русло.

4. Перемещение воды и растворенных в ней низкомолекулярных веществ между кровью и тканевой жидкостью осуществляется благодаря диффузии через стенку капилляра, идущей по градиенту концентраций, а также при помощи механизмов фильтрации и абсорбции.

5. Вены имеют тонкие растяжимые стенки, способные к сокращению, которые снабжены многочисленными клапанами, предотвращающими обратный ток крови. Кровь перемещается по венам благодаря нескольким вспомогательным механизмам: мышечному насосу, дыхательному насосу, присасывающему действию сердца, а также благодаря сокращению стенок.

Ключевые слова

Сосудистая система, артерии, вены, капилляры, стенка сосуда, гладкая мышца, эндотелий, эластические элементы, тонус сосудов, гемодинамика, сопротивление сосудов, давление крови, пульсовая волна, микроциркуляция, капиллярный обмен, осмотическое давление, проницаемость капилляров, венозные клапаны, мышечный насос, дыхательный насос, нервная регуляция сосудов, гуморальная регуляция сосудов.

Vascular system arteries, veins, capillaries, vessel wall, smooth muscle, endothelium, elastic elements, vascular tone, hemodynamic, vascular resistance, blood pressure, pulse wave,

microcirculation, capillary exchange, osmotic pressure, capillary exchange, venous valves, muscular pump, respiratory pump, nervous regulation of vascular tone, humoral regulation of vascular tone.

Контрольные вопросы и задания

1. Где начинается, где заканчивается и какие сосуды включает малый круг кровообращения?
2. Где начинается, где заканчивается и какие основные сосуды включает большой круг кровообращения?
3. Как устроена стенка крупной артерии, и с какими функциями сосуда это связано?
4. Как устроена стенка артериолы, и с какими функциями сосуда это связано?
5. Чем различается строение артерий большого и малого кругов кровообращения?
6. Чем отличается гладкая мышца от сердечной и скелетной?
7. Что такое тонус сосудов? Как он формируется?
8. Чем определяется артериальное давление и почему важен для организма его оптимальный уровень?
9. Какое давление крови поддерживается в крупных сосудах большого и малого кругов кровообращения?
10. Что такое артериальный пульс? Как он используется для диагностики заболеваний?
11. Есть ли пульс в венах, и если есть, то в каких?
12. Как изменяется давление в артериальных сосудах по мере движения крови от сердца к капиллярам?
13. Как изменяется скорость крови в разных отделах сосудистой системы? Почему именно так?
14. Какие типы капилляров существуют в организме человека? Какие задачи они решают?
15. Под каким давлением кровь притекает к тканевым капиллярам, и под каким — оттекает?
16. Как устроено микроциркуляторное русло? Баланс каких сил обеспечивает обменные процессы в тканях?
17. Откуда берется лимфа?
18. Как устроена стенка вен? Что такое емкостная функция вен?
19. Как работают венозные клапаны?
20. Перечислите основные механизмы венозного возврата крови.
21. Как общий объем крови распределен по разным отделам сосудистой системы?
22. Как измеряется артериальное давление у человека? Какой эффект лежит в основе этого метода?
23. Какой уровень давления у человека считается оптимальным?
24. Какие волны наблюдаются на кривой записи давления у здорового человека в течение суток?
25. Что такое артериальная гипертензия?

Темы для докладов и рефератов

1. «Оптимизация» основных характеристик потока крови в артериальной системе.
2. Механизм электромеханического сопряжения в волокнах гладких мышц. Сравнение с сердечной и скелетной мускулатурой.
3. Особенности клеточного строения гладкой мышцы. Сравнение с сердечной и скелетной мускулатурой.

4. Автоматия гладких мышц сосудов. Происхождение и роль в формировании базального тонуса.
5. Строение венозных клапанов. Роль в обеспечении венозного возврата крови.
6. Венозный тонус. Величина, происхождение, значение.
7. Природа пульсовой волны, форма и скорость ее распространения в норме и при патологиях сердечно-сосудистой системы.
8. Механизмы транскапиллярного транспорта минеральных и органических веществ.
9. Уровень давления крови здорового человека, реактивные колебания, волновые колебания давления.
10. Гипертоническая болезнь. Гипотезы патогенеза гипертонии.

Аналитические задачи

1. Обследование больного показало, что диаметр его плечевой артерии уменьшился с 4 до 2 мм. Во сколько раз при этом уменьшился кровоток в руке, если системное давление и вязкость крови остались неизменными?
2. На запястье у вашей бабушки пульс прощупывается лучше, чем у вас, т.е. пульсовое давление сильнее. Какое заболевание можно заподозрить у бабушки? Объясните «физику» процесса.
3. Проведя 15 мин в сауне, вы ощутили учащение пульса. Объясните природу этого явления.
4. При сердечных приступах больных укладывают в кровать, и длительное время запрещают вставать. С чем связана эта мера предосторожности?
5. Варикозное расширение вен является профессиональным заболеванием учителей, продавцов и тяжелоатлетов. Объясните связь этой патологии с видом трудовой деятельности человека.
6. Представьте ситуацию, при которой все крупные артериальные сосуды в организме заменены на титановые трубки такого же диаметра. Какие изменения в кровотоке будут наблюдаться? Объясните механизм.
7. Известно, что рецепторы давления располагаются только в крупных артериальных сосудах, а нервные окончания наиболее густо сконцентрированы в стенках артериол. С чем это связано?
8. Представьте ситуацию, когда в плазме крови резко возросла концентрация альбуминов. Как это скажется на фильтрации и реабсорбции в капиллярах? Как это отразится на объеме тканевой жидкости и лимфы?
9. Продолжительное неподвижное стояние «по стойке смирно» приводит к отеку ног и возможному обмороку. Объясните это с точки зрения механизмов венозного возврата крови.
10. В малом круге кровообращения венозный возврат крови обеспечивается без подключения вспомогательных механизмов. Почему это возможно в малом круге и невозможно в большом?

Глава 8

РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- особенности обеспечения организмом кровью всех органов и тканей в точном соответствии с меняющимися потребностями;
- характер взаимодействия местных, нервных и гуморальных регуляторных механизмов;
- координацию работы сердечно-сосудистой системы с другими органами и системами;
- специфику работы сосудистых барорецепторов и хеморецепторов;

уметь

- отличать местные механизмы регуляции кровотока от центральных;
- описывать строение сердечно-сосудистого центра регуляции в ГМ;
- перечислять основные гуморальные факторы, обладающие сосудодвигательной активностью;

владеть

- принципами организации быстрой и медленной регуляции тканевого кровотока.
-

8.1. Общие положения

Сердечно-сосудистая система организма решает несколько очень важных взаимосвязанных задач. Во-первых, она обеспечивает все органы и ткани кровью в количестве, точно соответствующем их меняющимся метаболическим потребностям. Во-вторых, она осуществляет перераспределение крови между органами таким образом, чтобы повышенное кровообращение активно работающих органов было скомпенсировано за счет работающих менее активно и не возникало чрезмерных нагрузок на сердце. В-третьих, она поддерживает при любых физиологических состояниях организма такой градиент давления, который необходим для нормального кровотока и при этом безопасен для сердца и сосудов. Если первая задача может быть решена с помощью регуляторных факторов, производимых самой потребляющей кровь тканью (*местная регуляция кровотока*), то для решения второй и третьей задач необходимы согласованные изменения периферического сопротивления больших сосудистых регионов и работы сердца. Такие согласованные реакции может обеспечить только НС при поддержке эндокринной. Эти механизмы относят к *системной регуляции кровообращения*. В зависимости от органа и решаемой регуляторной задачи местные и системные механизмы могут дополнять друг друга или оказывать противоположное действие на сосуды.

Мишенью всех регуляторных влияний является гладкая мускулатура в составе стенок сосудов.

Гладкие мышцы сосудов сложены из одноядерных мелких клеток (миоцитов), имеющих форму веретена. В больших кровеносных сосудах гладкомышечные клетки образуют круговые или спиральные слои, а в артериолах — один круговой слой. Эндотелиальные клетки дают в гладкомышечный слой многочисленные выросты, с помощью которых осуществляется взаимодействие эндотелиоцитов и миоцитов (рис. 8.1).

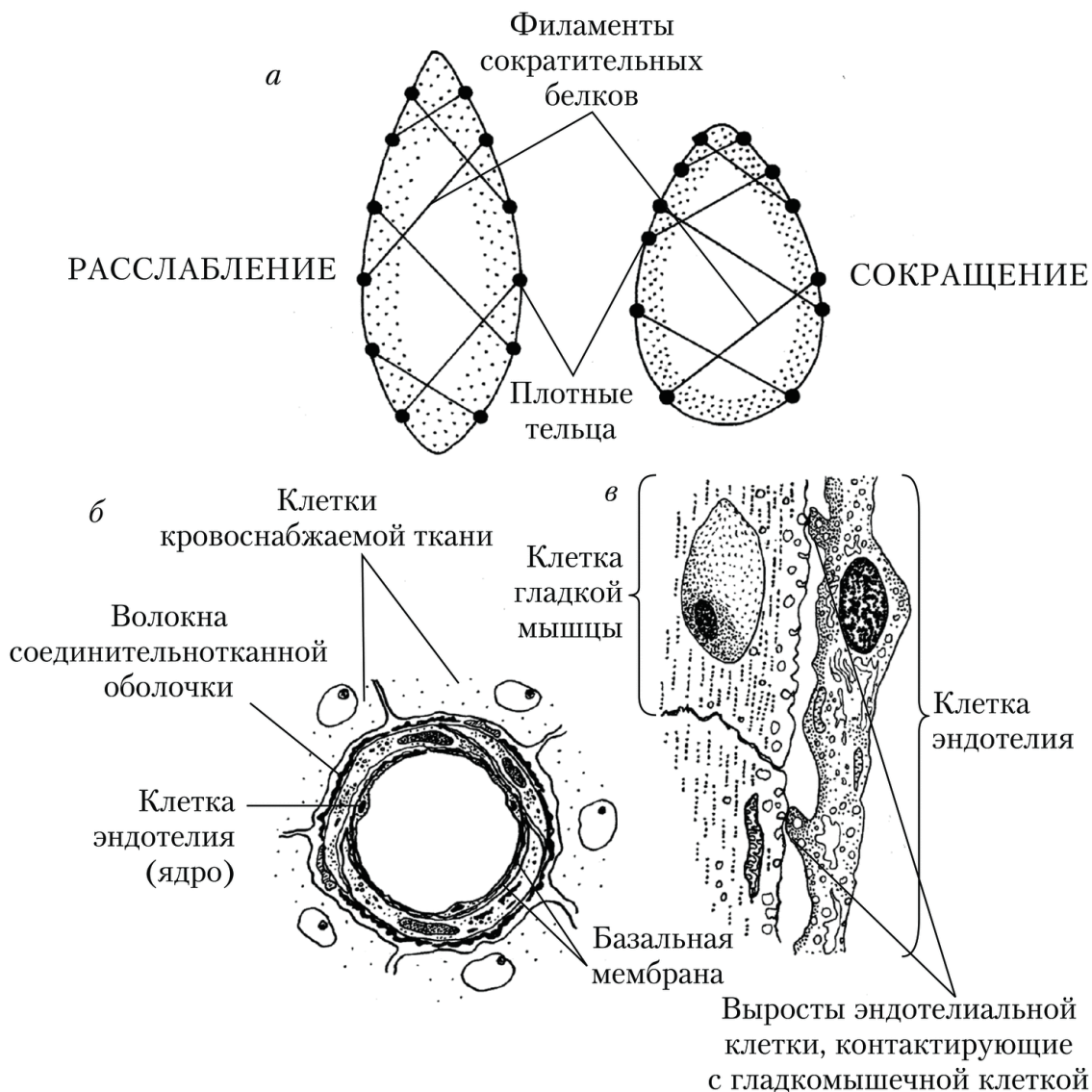


Рис. 8.1. Особенности строения гладкомышечных клеток стенки сосуда:

а — схема закрепления на внутренней поверхности мембраны гладкомышечных клеток филаментов сократительных белков; *б* — поперечный срез артериолы (рисунок с микрофотографии); *в* — контакты между эндотелиальными клетками и клетками гладкой мускулатуры

Гладкомышечные клетки стенок сосудов имеют много структурных и функциональных отличий как от кардиомиоцитов, так и от поперечно-полосатых волокон скелетной мускулатуры. Наружная мембрана гладкомышечных клеток не образует каналов *T*-системы, что можно объяснить как малыми размерами миоцитов, так и тем, что ПД не являются един-

ственными или главными сигналами для их сокращения. Сократительные белки формируют в цитоплазме гладкомышечных клеток большое количество тонких (актиновых) и сравнительно малое количество толстых (миозиновых) филаментов (нитей). Видимых саркомеров с поперечными полосками эти филаменты не образуют. Они прикрепляются к внутренней стороне наружной мембраны и вытягиваются вдоль длинной оси клетки. Сокращение гладкомышечных клеток, как и клеток других мышц, обеспечивается скольжением нитей актина вдоль нитей миозина, идущим с расходом АТФ. Однако, по сравнению со скелетной мышцей, гладкая мышца сокращается более медленно, развивает большую силу и способна оставаться в сокращенном состоянии длительное время при очень незначительном потреблении АТФ.

Как и в клетках скелетных мышц, процесс сокращения в гладкомышечных клетках запускают ионы Ca^{2+} , однако они взаимодействуют не с тропомиозином (его в гладких мышцах нет), а с белком кальмодулином, который, в свою очередь, образует комплекс с ферментом протеинкиназой и активирует головки миозина, инициируя образование поперечных мостиков с актином. Повышенная внутриклеточная концентрация Ca^{2+} , необходимая для сокращения, возникает как за счет поступления Ca^{2+} из наружной среды, так и за счет его выброса из саркоплазматического ретикулума. Из наружной среды он поступает через потенциалзависимые Ca^{2+} -каналы (в меньшей степени) и через рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы (в большей степени). Из саркоплазматического ретикулума Ca^{2+} выбрасывается под влиянием вещества инозитол-трифосфата, который образуется из фосфолипидов мембраны под воздействием фермента фосфолипазы С. Фосфолипаза С активируется мембранным G-белком, связанным с химическими рецепторами. Эти же рецепторы управляют мембранными Ca^{2+} -каналами. Снижение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} при расслаблении происходит за счет его активной закачки в саркоплазматический ретикулум (Ca^{2+} -насос) и выведения из клетки. Из клетки в наружную среду Ca^{2+} выводится с помощью Ca^{2+} -насоса и $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника. Описанные механизмы представлены схематически на рис. 8.2.

Гладкомышечные клетки в составе стенок сосудов обычно находятся в частично сокращенном состоянии, а сами сосуды — частично суженными. Это явление называется *сосудистым тонусом*.

Тонус сосудов возникает под влиянием постоянно поступающих по симпатическим нервным волокнам сосудосуживающих сигналов (нейрогенный тонус), а также под влиянием постоянно циркулирующих в крови сосудосуживающих агентов (гуморальный тонус). Помимо этого, гладкомышечные клетки способны сокращаться под влиянием разницы давлений по обе стороны стенки сосуда. Этот компонент тонуса называется базальным тонусом. В разных органах базальный тонус сосудов может сильно различаться: он достаточно высок в сосудах скелетных мышц и весьма низок в кожных сосудах (у них тонус нейрогенной природы). Для артериол, метартериол и прекапиллярных сфинктеров многих органов характерны ритмические колебания базального тонуса, вызывающие ритмические колебания скорости кровотока. В основе этих реакций лежит способность гладкомышечных

клеток к спонтанным ритмическим сокращениям (автоматии). Механизм автоматии сходен с таковым в клетках сердечной мышцы, а его возможное физиологическое значение состоит в постоянной смене «работающих» участков капиллярной сети.

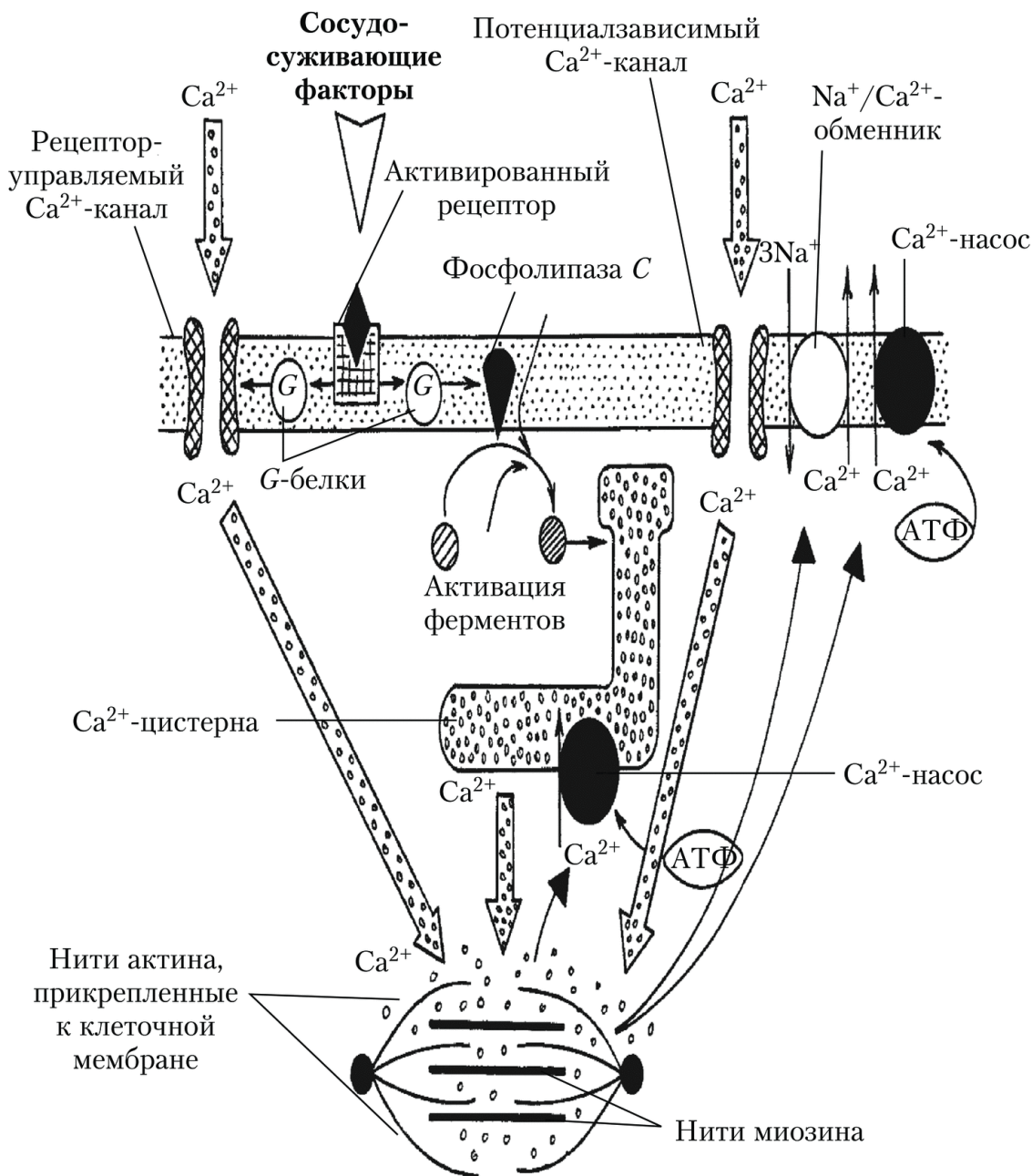


Рис. 8.2. Схема механизма процессов, приводящих к сокращению и расслаблению гладкомышечной клетки:

толстыми стрелками показаны пути поступления ионов Ca^{2+} к миофиламентам, тонкими — пути их удаления из цитоплазмы (подробности см. в тексте)

8.2. Местная регуляция тканевого кровотока

Капиллярный кровоток должен постоянно приспосабливаться к потребностям тканей, которые определяются уровнем **метаболической активности** ее клеток. Так, например, кровоток через ткань печени, в клетках кото-

рой постоянно идет активный обмен веществ, составляет 95 мл/мин/100 г, а кровоток через менее активную ткань костей — всего 3 мл/мин/100 г. При изменении метаболической активности ткани кровоток через нее тоже изменяется. К примеру, кровоток через ткань неработающей скелетной мышцы составляет 4 мл/мин/100 г, а при интенсивной физической нагрузке он может возрасти до 80 мл/мин/100 г, т.е. в 20 раз. В некоторых органах, например в ГМ, где уровень метаболизма ткани и уровень капиллярного кровотока всегда очень высоки, задача регуляторных механизмов состоит в том, чтобы поддерживать кровоток на стабильном уровне, предохраняя его от резких колебаний.

Приспособительные изменения кровотока в тканях обусловлены влиянием на тонус артериол и прекапиллярных сфинктеров со стороны регуляторных факторов, которые образуются в самой кровоснабжаемой ткани в результате происходящих в ней метаболических процессов.

Дефицит кислорода является одним из важнейших регуляторных факторов. От недостатка O_2 страдают гладкие мышцы в стенках сосудов, что приводит к их расслаблению. Одновременно дефицит кислорода влияет на обменные процессы в клетках, окружающих артериолы. В результате этого в избыточных количествах образуются метаболиты, обладающие сосудорасширительным действием: CO_2 , H^+ , лактат, пируват, аденозин, АТФ, АДФ, АМФ и др. Набор этих метаболитов в разных тканях может отличаться. Так, например, в скелетных мышцах к ним добавляются ионы K^+ , выходящие из мышечных волокон при возбуждении. Помимо непосредственного влияния на гладкие мышцы артериол, продукты метаболизма повышают осмотическое давление тканевой жидкости. Повышенное осмотическое давление также является сосудорасширительным фактором.

Примерами метаболического контроля ткани над кровотоком являются реактивная и активная гиперемия.

Реактивная гиперемия представляет собой сосудорасширительную реакцию, которая наблюдается в ткани после восстановления временно прекращавшегося кровоснабжения. Продолжительность гиперемической реакции определяется продолжительностью остановки кровотока. Сосуды расширяются под влиянием метаболических факторов, накопившихся в ткани, которая не получала достаточного количества крови. Увеличенный кровоток уменьшает количество этих метаболитов до исходного уровня, что приводит к окончанию гиперемической реакции.

Активная гиперемия представляет собой сосудорасширительную реакцию, которая сопровождает переход ткани в активное функциональное состояние. Примером может быть усиление кровотока через работающие скелетные мышцы или через отдельные области ГМ при интенсивной умственной деятельности. В этом случае на сосуды оказывают влияния метаболические факторы, дополнительно образующиеся в тканях при усиленной работе клеток. Усиление кровотока дает тканям дополнительные питательные субстраты для поддержания нового, более высокого уровня метаболизма.

Местные механизмы регуляции тканевого кровотока способны влиять только на самые мелкие артерии и артериолы. Для расширения более

крупных сосудов включаются **дополнительные механизмы с участием клеток сосудистого эндотелия**. Эндотелиальные клетки способны синтезировать и выделять как сосудорасширяющие, так и сосудосуживающие вещества. Важнейшим сосудорасширяющим фактором эндотелиального происхождения является **оксид азота (NO)**. Расширение прекапиллярных сосудов под влиянием тканевых метаболитов вызывает ускорение тока крови в более крупных артериях. Под воздействием усилившегося потока крови происходит деформация эндотелиальных клеток (возникает напряжение сдвига), которая стимулирует выделение NO и приводит к расширению сосудов. Такой механизм многократно повышает эффективность местной регуляции кровотока (рис. 8.3).

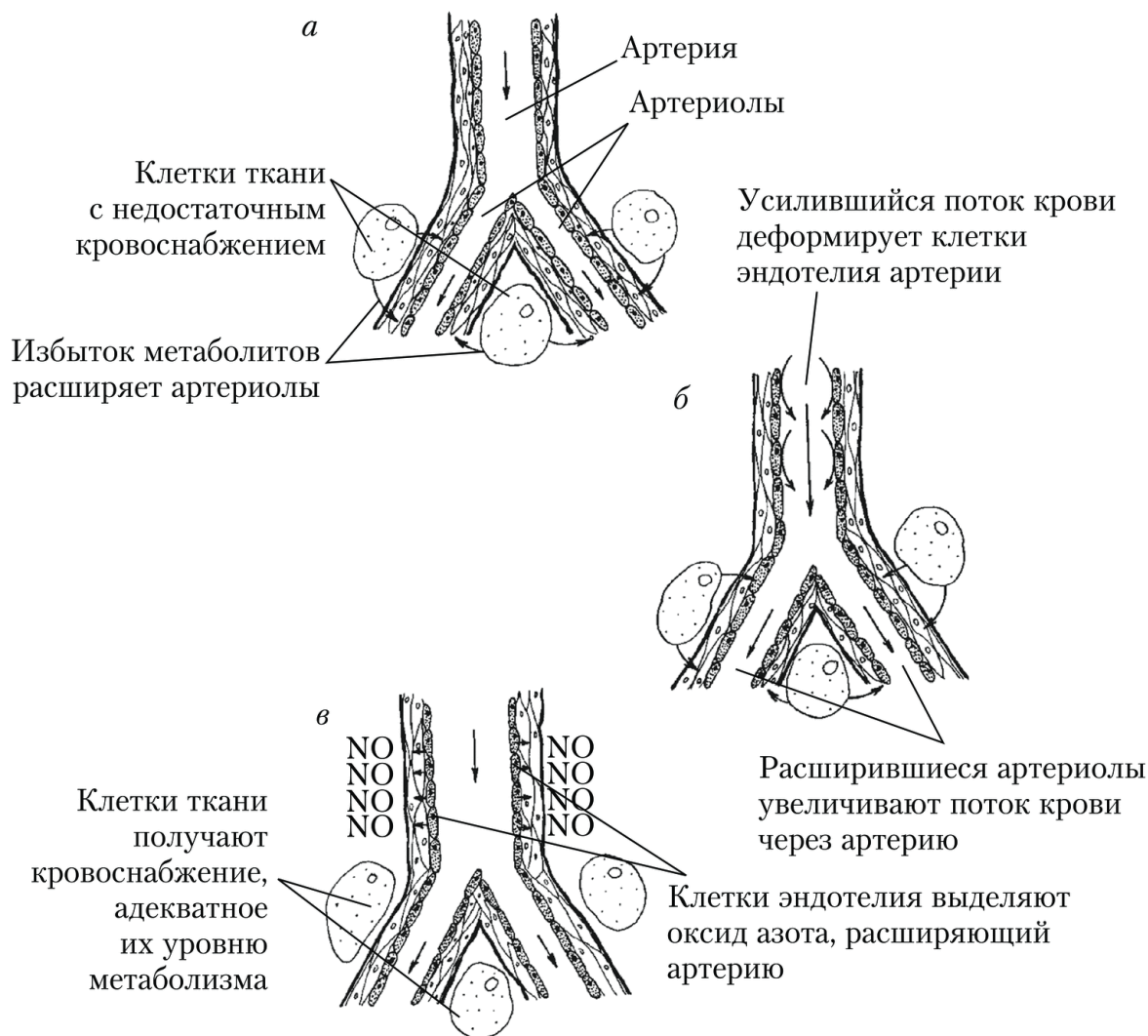


Рис. 8.3. Механизм распространения сосудорасширительной реакции от артериол на артерии с участием эндотелиальных клеток:

а — в — последовательные этапы реакции

Оксид азота (NO) образуется из аминокислоты *L*-аргинина с помощью фермента NO-синтазы. Его образование усиливается при гипоксии (недостатке кислорода) и уменьшается при гипероксии (избытке кислорода). Образуюсь в эндотелиальных клетках, оксид азота выходит из них, проникает в близлежащие гладкомышечные клетки и вызывает их расслаб-

ление. Действие NO реализуется без связывания с рецепторами поверхностной мембраны. Оксид азота взаимодействует с внутриклеточным ферментом — гуанилатциклазой, что запускает цепочку реакций, приводящих к снижению содержания в цитоплазме ионов Ca^{2+} . Кроме того, NO повышает проницаемость K^+ -каналов, что приводит к гиперполяризации мембраны, закрытию потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов и уменьшению входа в клетку ионов Ca^{2+} из наружной среды. Оксид азота вырабатывается в эндотелии непрерывно, но скорость его образования возрастает при действии таких биологически активных веществ, как АХ, гистамин, брадикинин и др. Эти вещества реализуют свое сосудорасширяющее действие через образование NO в клетках эндотелия.

Помимо оксида азота, эндотелиальные клетки сосудов являются источником ряда других факторов, участвующих в регуляции тканевого кровотока. Наиболее значимыми из них являются простагландины и эндотелин.

Простагландины являются производными арахидоновой кислоты, они получили свое название от органа, где впервые были обнаружены, а именно от простаты. Эта группа веществ с многообразным действием на различные физиологические процессы вырабатывается во многих органах и тканях. В эндотелии сосудов вырабатываются простагландины, относящиеся к группе простациклинов и обладающие мощным сосудорасширяющим действием, которое дополняет действие оксида азота.

Эндотелин представляет собой пептид, состоящий из 21 аминокислоты и обладающий мощным сосудосуживающим действием. Он присутствует в эндотелиальных клетках практически всех кровеносных сосудов, но выделяется в кровь главным образом при повреждениях эндотелия. Местное выделение эндотелина и вызванное им сужение сосуда могут предотвратить кровотечение из поврежденной артерии диаметром до 5 мм. Свое действие на гладкомышечные клетки эндотелин реализует через усиление поступления в цитоплазму ионов Ca^{2+} , как из эндоплазматического ретикулума, так и из наружной среды. Помимо сосудов, эндотелин повышает тонус гладких мышц бронхов, матки, желудочно-кишечного тракта. Он также усиливает выброс эндокринными железами гормонов, обладающих сосудосуживающим действием, например вазопрессина.

Факторы, образующиеся при травмах и воспалениях тканей, обладают способностью влиять на тонус сосудов. Одних из таких факторов является *гистамин*. Он высвобождается во всех без исключения тканях организма при развитии аллергических реакций, воспалениях и травмах и обладает сосудорасширяющим действием. Большая часть гистамина образуется в тучных клетках и базофильных лейкоцитах крови. Помимо расширения артериол, гистамин способен увеличивать проницаемость капилляров. Это приводит к выходу в ткань избыточного количества жидкости и развитию отека.

Сходным образом на артериолы и капилляры влияет *брадикинин*. Этот пептид образуется из неактивного предшественника каллидина, который отщепляется от одного из глобулинов плазмы крови под воздействием фермента калликреина. Калликреин присутствует в крови и тканевой жидкости в неактивной форме и активируется при изменениях состава крови,

развитии воспалительных реакций, а также под действием других химических и физических факторов.

Все перечисленные механизмы регуляции тканевого кровотока связаны с изменениями метаболизма либо кровоснабжаемых тканей, либо стенок сосудов. Однако существует один механизм местной регуляции кровотока, не связанный с метаболическими процессами.

Миогенная ауторегуляция связана со способностью гладких мышц сосудов сокращаться при повышении давления крови и расслабляться при понижении давления. Благодаря миогенной ауторегуляции сосудов органы поддерживают кровоток на постоянном уровне, нивелируя колебания артериального давления. Наиболее сильно миогенная ауторегуляция выражена в сосудах почек и ГМ, менее — в сосудах сердца и скелетных мышц и менее всего — в сосудах печени и кишечника. Основными участниками этой регуляторной реакции являются артериолы, но она наблюдается, хотя и в меньшей степени, в артериях, венах, венах и даже в лимфатических сосудах. При растяжении стенок сосудов мембраны гладкомышечных клеток деполаризуются, что усиливает поступление ионов Ca^{2+} из наружной среды. Ионы Ca^{2+} , поступая в гладкомышечные клетки, способствуют их сокращению. Точный механизм влияния растяжения мембраны на ее ионную проницаемость неизвестен, но можно предположить существование механочувствительных каналов, сходных с каналами в нервных окончаниях, которые входят в состав механорецепторов.

Таким образом, рассмотренные нами механизмы местной регуляции тканевого кровотока срабатывают очень быстро после изменения метаболизма ткани (от нескольких секунд до нескольких минут) и достаточно полно удовлетворяют возросшие потребности в поступлении крови. Однако при длительных изменениях метаболической активности ткани местных механизмов регуляции кровотока начинает не хватать. В дополнение к ним развиваются механизмы долговременной регуляции тканевого кровотока.

Долговременная регуляция тканевого кровотока осуществляется путем изменения густоты сосудистой сети — васкуляризации тканей.

Васкуляризация возрастает при длительном повышении метаболических потребностей ткани, что может быть связано с ее усиленным функционированием, или при продолжительном снижении содержания кислорода в крови, например в условиях высокогорья, где в атмосферном воздухе мало кислорода. В обоих случаях дефицит кислорода стимулирует выработку тканевых факторов роста сосудов. На сегодняшний день известно около 10 таких факторов, например эндотелиальный фактор роста, ангиогенин, тромбоцитарный фактор роста и другие, которые по своему химическому строению являются полипептидами или мелкими белками. Новые кровеносные сосуды образуются путем разрастания и ветвления старых. В точке роста растворяется базальная мембрана, и через стенку сосуда в ткань мигрируют новые эндотелиальные клетки, формируя сосудистый росток. Росток удлиняется по направлению к источнику фактора роста и позднее сливается с другим таким же ростком от другого сосуда. Образуется капиллярная петля, через которую начинается кровоток. Если кровоток достаточно интенсивен, то в новый сосуд мигрируют гладкомышечные

клетки, и он превращается в артериолу, венулу или более крупный сосуд (рис. 8.4).

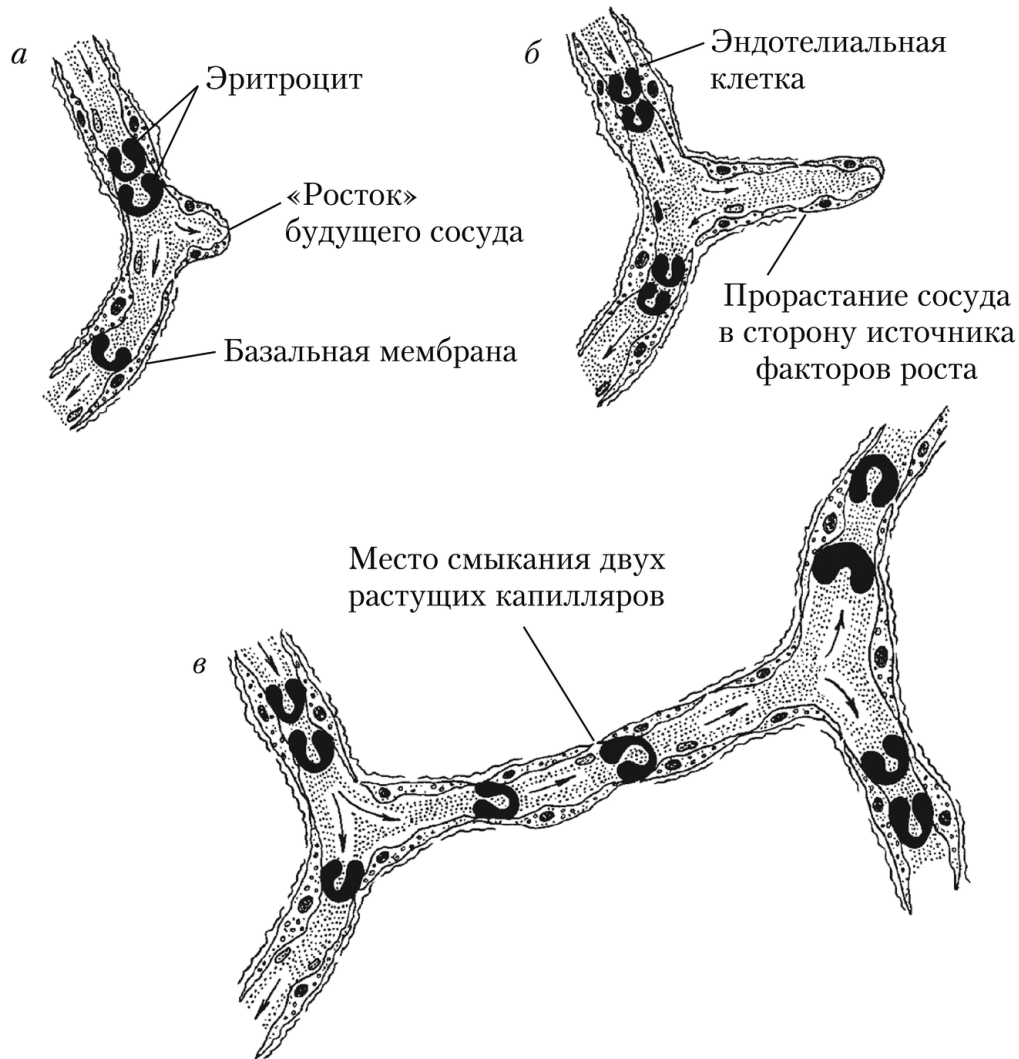


Рис. 8.4. Прорастание нового капилляра (схема):

- а* — растворение базальной мембраны и образование эндотелиального «ростка»
- б* — удлинение будущего сосуда в сторону источника факторов роста;
- в* — смыкание двух растущих капилляров и начало кровотока

Ряд других факторов, таких, например, как некоторые стероидные гормоны, обладают противоположным действием на мелкие кровеносные сосуды. При этом происходит разрушение клеток сосудистой стенки и сосуд исчезает. Конечным результатом такой регуляции становится уменьшение густоты сосудистой сети.

Изменения густоты сосудистой сети, связанные с продолжительным недостатком кислорода, происходят за несколько дней в молодых организмах или в быстрорастущих тканях зрелых организмов, но требуют значительно большего времени в высокодифференцированных тканях (несколько недель).

Сочетание быстрых и долговременных механизмов регуляции тканевого кровотока позволяет значительно расширить адаптивные возможности органов и тканей, а следовательно, и организма в целом.

8.3. Гуморальная регуляция кровообращения

Гуморальная регуляция кровообращения осуществляется с помощью биологически активных веществ и ионов, поступающих в жидкие среды организма. Эти вещества могут вырабатываться специализированными железами и разноситься по организму с током крови, а могут образовываться в ограниченных участках тканей и вызывать локальные изменения кровотока. Гуморальные факторы можно разделить на сужающие и расширяющие.

Важнейшими **сосудосуживающими факторами** являются адреналин и НА, ангиотензин и вазопрессин.

Важнейшими **сосудорасширяющими факторами** считаются брадикинин и гистамин — тканевые факторы, выделяющиеся местно из поврежденных клеток и при развитии воспаления (см. параграф 8.2).

Адреналин и **норадреналин** относятся к катехоламинам — производным аминокислоты тирозина. Эти гормоны постоянно производятся мозговым веществом надпочечников и в небольших количествах циркулируют в крови. Надпочечники вырабатывают НА в четыре раза меньше, чем адреналина. В значительно бóльших количествах НА вырабатывают симпатические сосудодвигательные нервы, для которых он является основным медиатором. В гладких мышцах стенок сосудов НА действует преимущественно на α -адренорецепторы, вызывая сокращение миоцитов и, как следствие, сужение сосудов. Адреналин, помимо α -адренорецепторов, влияет и на β -адренорецепторы, вызывающие расширение сосудов. По этой причине ответ сосуда на гормон будет зависеть от соотношения количества α - и β -адренорецепторов в его стенке. В большинстве сосудов присутствуют оба типа рецепторов, но порог возбуждения α -адренорецепторов выше, чем β -адренорецепторов. За счет этого адреналин в низких концентрациях, обычных для организма, вызывает расширение сосудов, а в высоких — сужение.

Выброс катехоламинов в кровь усиливается в состоянии стресса или при физической нагрузке, когда возбуждаются симпатические нервные центры. Из окончаний симпатических нервов в различных органах и тканях усиленно выделяется НА, а из мозгового вещества надпочечников — адреналин и НА.

Таким образом, функции сердечно-сосудистой системы находятся под двойным контролем: прямой нервной стимуляции и не прямых влияний гормонов, циркулирующих в крови. Целесообразность такой регуляторной схемы может быть продемонстрирована на примере сердца. Симпатическая стимуляция увеличивает частоту и силу его сокращений, а адреналин, поступивший в кровь из надпочечников под воздействием симпатической стимуляции, вызывает, кроме того, расширение коронарных артерий, что улучшает кровоснабжение сердечной мышцы.

Ангиотензин является компонентом ренин-ангиотензиновой системы, которая активируется при падении давления крови и призвана это падение компенсировать. В ответ на снижение давления, видоизмененные гладкомышечные клетки, расположенные в стенках приносящих артериол нефро-

нов (клетки юкстагломерулярного аппарата), выделяют активный протеолитический фермент — ренин.

Ренин вызывает расщепление одного из глобулинов плазмы — ангиотензиногена, в результате чего образуется пептид из 10 аминокислот — ангиотензин I. Ангиотензин I, проходя через сосуды легких, подвергается воздействию ангиотензин-превращающего фермента, который отщепляет две аминокислоты, в результате чего образуется ангиотензин II. Этот пептид сохраняется в кровотоке не более 1–2 мин, но оказывает на сердечно-сосудистую систему комплексное воздействие. Ангиотензин II вызывает сужение артериол во многих сосудистых областях организма, что приводит к быстрому повышению давления крови. Кроме того, он вызывает сужение вен, приводящее к увеличению возврата крови к сердцу и усилению его насосной функции. Это также увеличивает давление. Помимо этого, ангиотензин II стимулирует механизмы, вызывающие задержку солей и воды почками. Результатом этого является медленное, но длительное увеличение объема циркулирующей крови и, как следствие, стойкое продолжительное повышение давления. Будучи очень эффективным защитным механизмом, ренин-ангиотензиновая система при чрезмерной активности может стать причиной гипертонической болезни — стойкого патологического повышения давления крови. Тромбы, атеросклеротические бляшки, воспаления, опухоли, травмы могут сузить приносящие почечные артерии и вызвать выброс ренина. Системное давление при этом возрастает, но почечный кровоток не увеличивается, и выброс ренина продолжится, приводя к дальнейшему повышению давления. Описанная форма гипертонии называется почечной.

Вазопрессин (другое название — антидиуретический гормон) образуется в нервных клетках гипоталамуса, по аксонам транспортируется в заднюю долю гипофиза, где и секретируется в кровь. Гормон имеет две точки приложения — гладкие мышцы сосудов и почечные каналцы. Под воздействием вазопрессина сосуды сужаются (быстрая реакция), а каналцы усиливают обратное всасывание солей и воды, что в конечном счете приводит к увеличению объема циркулирующей крови (медленная реакция). Оба механизма повышают артериальное давление. Считается, что вазопрессин играет важную роль при кровопотерях, поддерживая объем крови на допустимом уровне и удерживая давление, необходимое для кровообращения.

8.4. Нервная регуляция кровообращения

Нервная регуляция кровообращения решает несколько важнейших для существования организма задач. Во-первых, она поддерживает такой уровень артериального давления, при котором обеспечивается полноценное кровоснабжение ГМ и сердца. Во-вторых, при условии выполнения первой задачи, снабжает кровью все остальные органы. В-третьих, при условии выполнения двух первых задач, осуществляет перераспределение органного кровотока в соответствии с текущими физиологическими задачами организма (дополняя местные и гуморальные механизмы). Перечисленные

задачи решаются с помощью ВНС, способной эффективно влиять на насосную функцию сердца (см. гл. 6) и на тонус сосудов всех органов и тканей.

Нервная регуляция сосудов осуществляется ВНС, главным образом — ее симпатическим отделом. Вегетативные нервы иннервируют все сосуды, кроме капилляров (у них нет гладких мышц — основной мишени нервной регуляции).

Плотность нервных окончаний в разных частях сосудистой системы неодинакова: артерии, как правило, иннервированы лучше, чем вены, а артериолы и мелкие артерии — лучше, чем крупные. Нервные окончания лежат на границе гладкомышечного слоя и наружной оболочки, где они ветвятся, образуя синаптические вздутия (варикозы). Расположение нервных окончаний в стенке артериолы и схема иннервации прекапиллярных сосудов показаны на рис. 8.5.

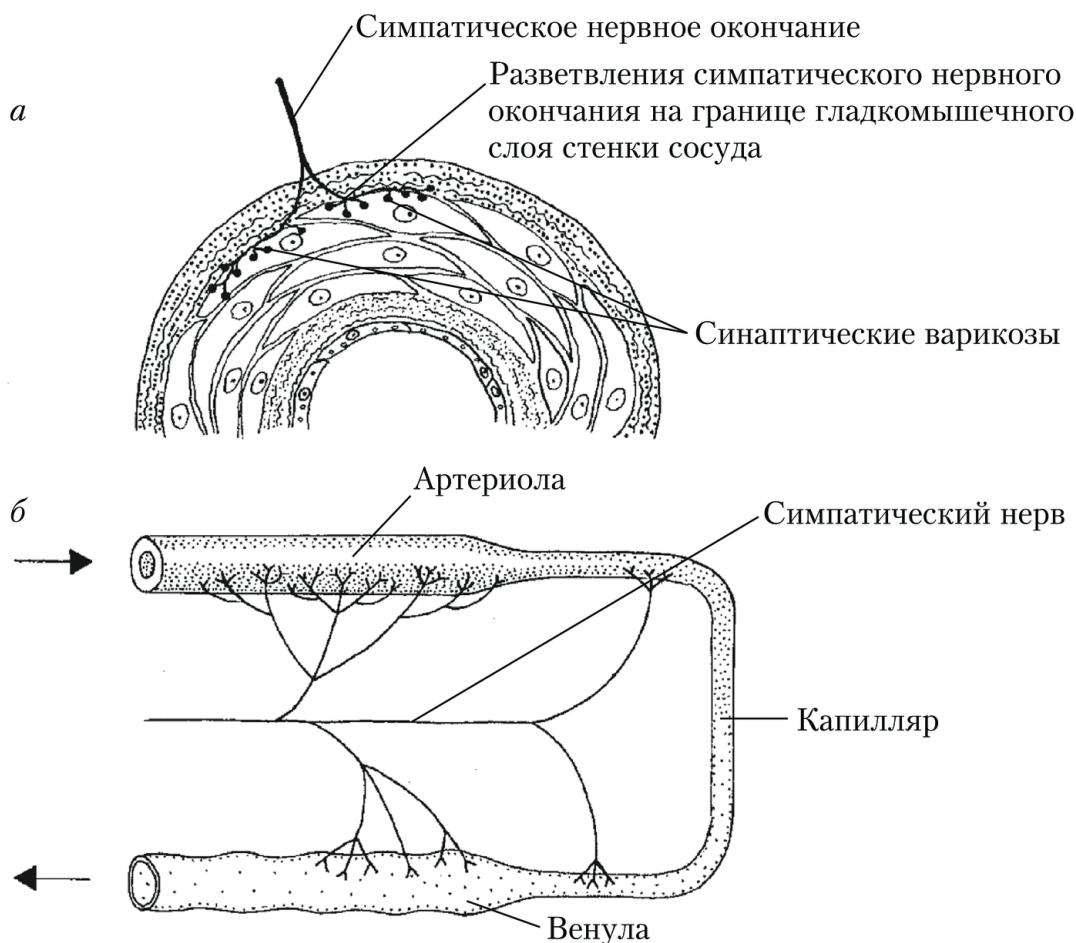


Рис. 8.5. Схема расположения нервных окончаний в стенке сосуда (а); иннервация микрососудов (б)

Симпатические нервные окончания в большинстве случаев выделяют в синаптическую щель НА, вызывающий сокращение гладкой мускулатуры стенок сосудов. По симпатическим нервным окончаниям к сосудам непрерывно идет поток импульсов с частотой 1—3 в секунду, который вызывает сокращение их гладких мышц. Это сокращение поддерживает сосуды в частично суженом состоянии (нейрогенный сосудистый тонус). Уменьшение импульсации по симпатическим сосудосуживающим нервам

приводит к расширению сосудов, усиление импульсации — к сужению сосудов. Таким образом, наличие нейрогенного тонуса расширяет регуляторные возможности симпатической нервной системы.

У некоторых видов животных, например у собак и кошек, существует особая система симпатических волокон, иннервирующая только артериальные сосуды скелетных мышц. Эта система активируется при стимуляции гипоталамуса. В покое импульсация в этих волокнах отсутствует, но появляется при эмоциональных реакциях: ярости, страхе, тревоге и др. Активация этих волокон приводит к выбросу из нервных окончаний АХ, вызывающего расширение сосудов. Значение этой реакции состоит в подготовке мышц к предстоящей работе. У человека такие волокна пока не обнаружены, хотя расширение сосудов скелетных мышц, предшествующее физической нагрузке, у него наблюдается.

Сосуды наружных половых органов иннервируются волокнами парасимпатического отдела ВНС. В покое импульсация в этих волокнах отсутствует, но появляется при половом возбуждении. Окончания этих волокон выделяют АХ и NO, который расширяет сосуды и увеличивает кровенаполнение половых органов. Парасимпатическую иннервацию имеют также сосуды легких и ГМ.

Таким образом, ведущая роль в регуляции тонуса сосудов принадлежит симпатическому отделу ВНС. Роль парасимпатического отдела незначительна. Это отличает нервную регуляцию сосудов от регуляции сердца, где оба отдела нервной системы одинаково важны.

Преганглионарные симпатические нейроны, участвующие в **нервной регуляции сердечно-сосудистой системы**, лежат в боковых рогах серого вещества большой группы сегментов спинного мозга (от восьмого шейного до третьего поясничного) и посылают свои аксоны к ганглиям, образующим симпатические цепочки (стволы). В цепочках эти аксоны могут образовывать синапсы на нейронах, лежащих в разных ганглиях. Симпатические ганглионарные нейроны непосредственно иннервируют сердце и сосуды, причем в стенке одного сосуда обычно располагаются нервные окончания, связанные с нейронами из нескольких ганглиев. Основные пути эффекторного звена нервной регуляции сердечно-сосудистой системы показаны на рис. 8.6.

Активность преганглионарных симпатических нейронов находится под контролем нейронной сети, расположенной в продолговатом мозге и варолиевом мосте. Эта сеть получила название сердечно-сосудистого центра.

Сердечно-сосудистый центр ГМ располагается в ретикулярной формации продолговатого мозга и нижней трети моста. В его состав входит ядро блуждающего нерва и зоны, активация которых вызывает сужение сосудов с одновременным усилением работы сердца (прессорный центр) и расширение сосудов с одновременным угнетением работы сердца (депрессорный центр). Нейроны прессорного центра активируют симпатические преганглионарные нейроны и тормозят парасимпатические нейроны ядра блуждающего нерва. Нейроны депрессорного центра тормозят активность нейронов прессорного центра и активируют нейроны ядра блуждающего нерва.

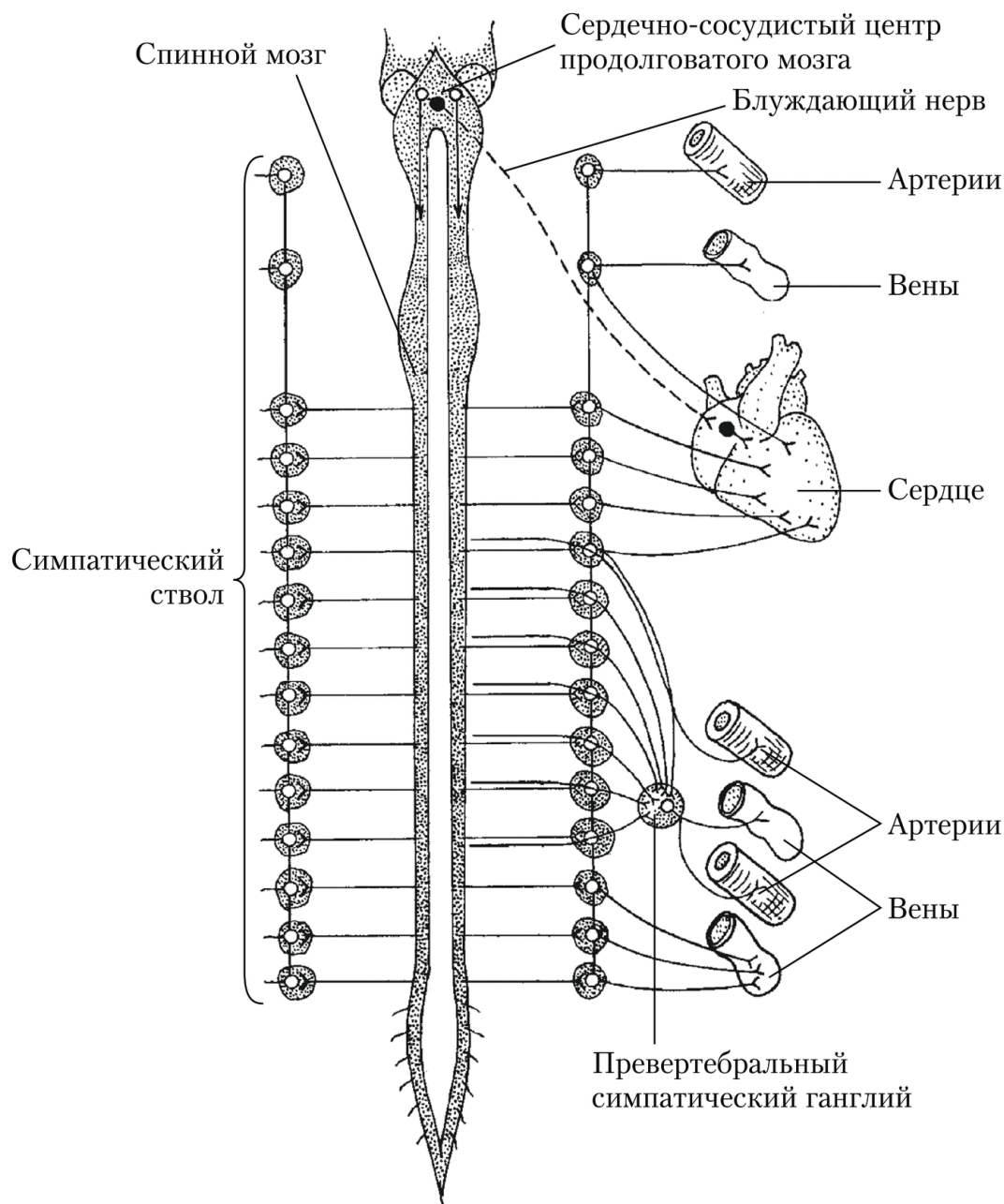


Рис. 8.6. Схема анатомического строения основных путей и центров симпатической регуляции сердечно-сосудистой системы:

пунктиром показан парасимпатический путь в составе блуждающего нерва

Сердечно-сосудистый центр, с одной стороны, получает и интегрирует информацию от многочисленных рецепторов сердечно-сосудистой системы, а с другой — находится под постоянным контролем вышележащих нервных центров (рис. 8.7).

На сердечно-сосудистый центр оказывают влияние рецепторы, измеряющие системное давление крови (барорецепторы); рецепторы, измеряющие уровень кровоснабжения тканей (хеморецепторы O_2 , CO_2 и др.); рецепторы, измеряющие состояние стенок сердца (механорецепторы сердца), и др. Сердечно-сосудистый центр взаимодействует с дыхательным центром, который также располагается в структурах продолговатого мозга и моста.

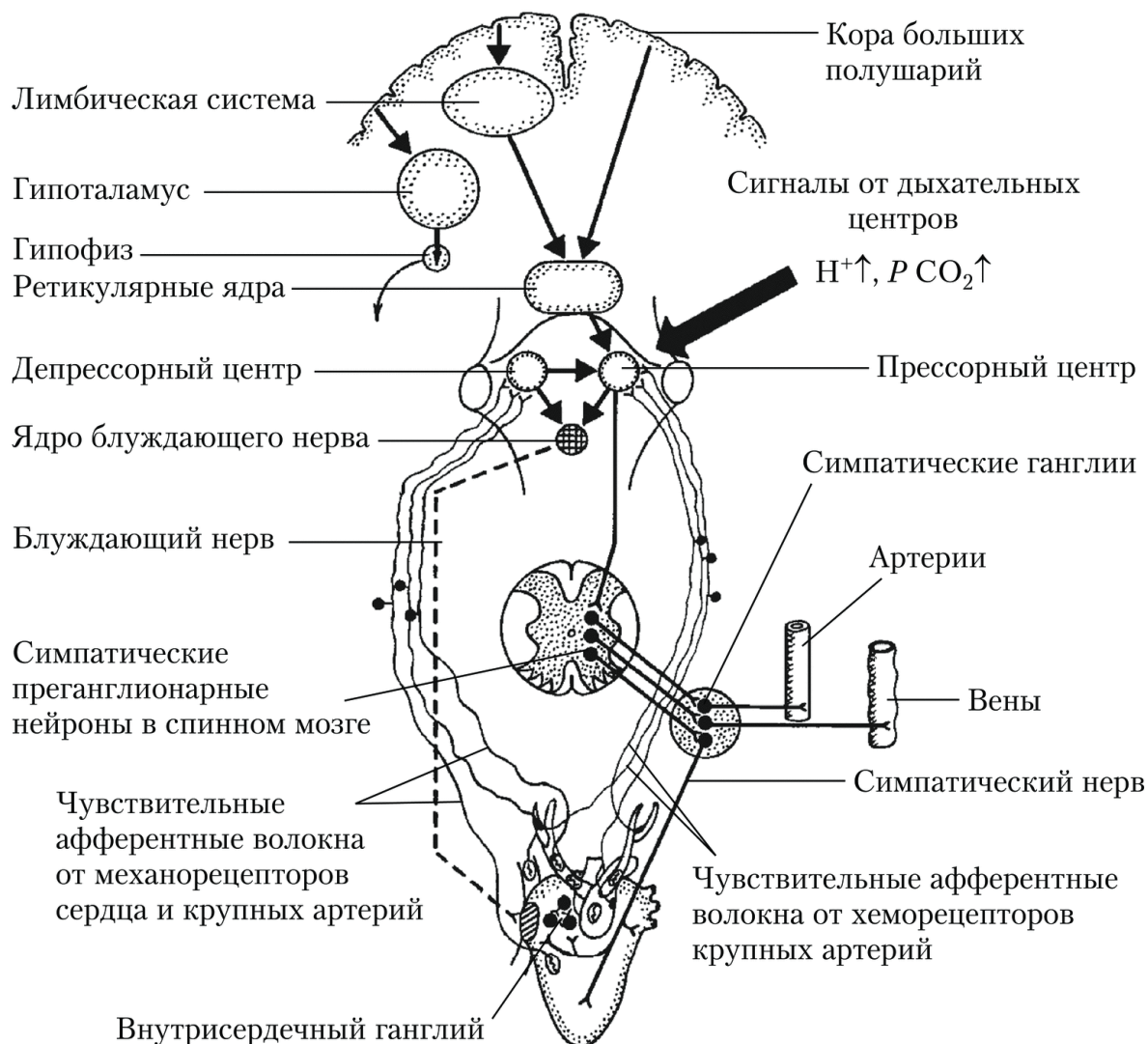


Рис. 8.7. Схема основных связей сердечно-сосудистого регуляторного центра продолговатого мозга

Из вышележащих отделов ГМ на сердечно-сосудистый центр наибольшее влияние оказывают ядра ретикулярной формации моста, среднего мозга и гипоталамуса. На сердечно-сосудистый центр влияют также лимбическая система и некоторые отделы коры больших полушарий: двигательная область, передняя часть височной доли, орбитальная область лобной коры, передняя часть поясной извилины и др. Области ГМ, влияющие на сердечно-сосудистый центр, показаны на рис. 8.8.

Большинство из перечисленных структур могут оказывать на работу сердечно-сосудистого центра как угнетающее, так и стимулирующее влияние в зависимости от интенсивности возбуждения и исходной активности центра.

Барорецепторы, осуществляющие контроль за уровнем давления, располагаются в основном в крупных сосудах и в сердце. Там они образуют скопления, которые называются рефлексогенными зонами. Важнейшими из них являются зоны дуги аорты и каротидного синуса (место ветвления сонной артерии на внутреннюю и внешнюю). Расположение этих зон показано на рис. 8.9.



Рис. 8.8. Области головного мозга, участвующие в регуляции кровообращения, и связывающие их пути

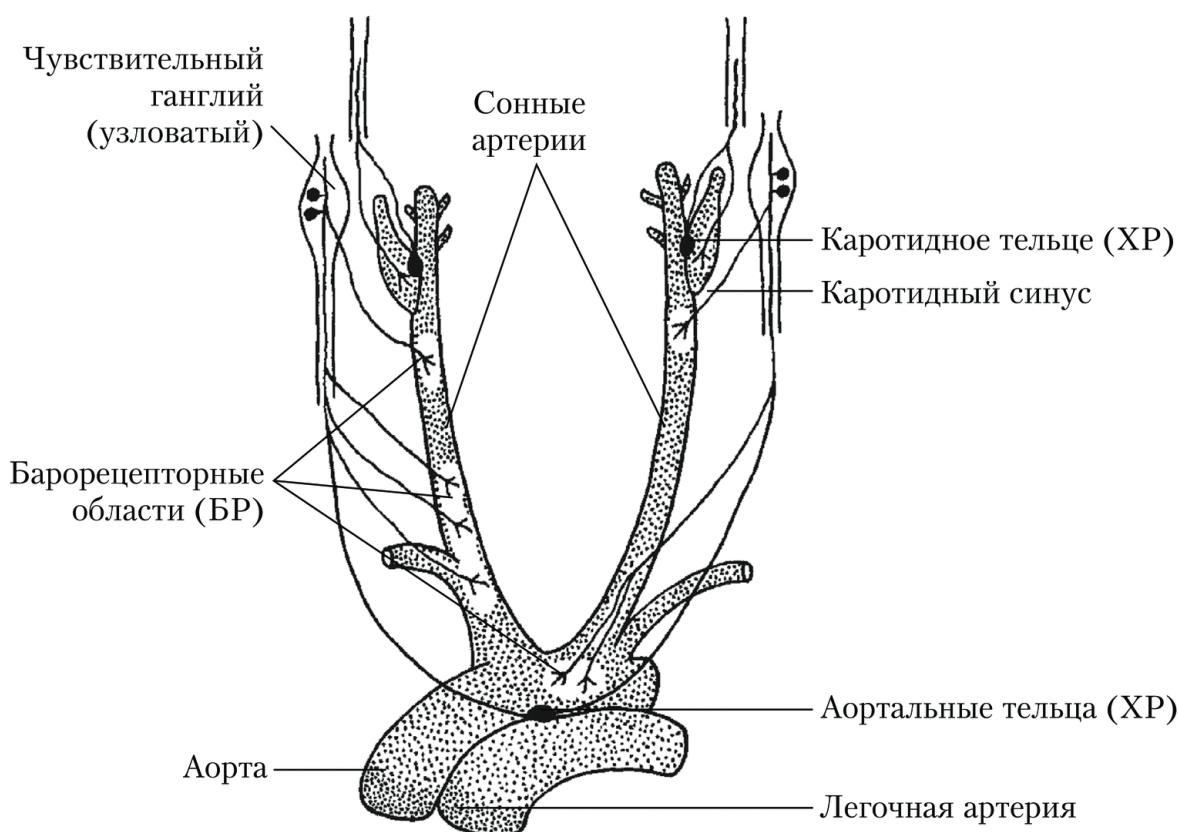


Рис. 8.9. Расположение барорецепторов (БР) и хеморецепторов (ХР) в аорте и сонной артерии

Барорецепторы по сути являются рецепторами растяжения, т.е. механорецепторами, реагирующими на изменения напряжения в стенке сосуда. Барорецепторы активны уже при нормальном уровне давления крови. Сни-

жение давления во время диастолы желудочков уменьшает их активность, а подъем давления во время систолы желудочков — увеличивает. При возрастании давления выше нормы частота импульсации от барорецепторов прогрессивно возрастает. Сигналы от барорецепторов поступают в депрессорный центр продолговатого мозга, который в ответ тормозит активность прессорного центра и активирует блуждающий нерв. В результате сосуды расширяются, а сердце тормозит свою работу. В совокупности это приводит к очень быстрому и эффективному снижению давления. Активность барорецепторов при этом тоже снижается. Напротив, при снижении артериального давления частота импульсов, идущих от барорецепторов, уменьшается, что приводит к рефлекторному усилению работы сердца и сужению сосудов. В результате артериальное давление повышается. Таким образом, барорефлексы стабилизируют давление на определенном уровне. Этот уровень задается сердечно-сосудистым центром под влиянием сигналов от других рецепторов или вышележащих отделов ГМ.

Сердечные механорецепторы были описаны в гл. 6.

Артериальные хеморецепторы, расположенные в каротидных и аортальных тельцах (см. рис. 8.9), не только играют важную роль в рефлекторной регуляции дыхания, но и влияют на систему кровообращения.

Хеморецепторы представляют собой клетки, чувствительные к недостатку кислорода, а также избытку углекислого газа и ионов водорода. Эти клетки располагаются в небольших (диаметром около 2 мм) хеморецептивных органах. Два из них лежат в области каротидного синуса (каротидные тельца), а два-три — вблизи аорты (аортальные тельца). Импульсы от этих хеморецепторов поступают в сердечно-сосудистый центр по чувствительным нервным волокнам, идущим параллельно с волокнами от барорецепторов (см. рис. 8.9). Хеморецепторы находятся в постоянном контакте с кровью, так как густо оплетены капиллярами. Когда артериальное давление падает, хеморецепторы начинают ощущать недостаток кислорода и избыток углекислого газа и ионов водорода, в результате чего они возбуждаются. Усиленная импульсация от рецепторов активирует сердечно-сосудистый центр, который возвращает давление к исходному уровню.

Таким образом, комплекс баро- и хеморецепторов осуществляет постоянный контроль за уровнем артериального давления, посылая сигналы о его отклонениях от нормы в сердечно-сосудистый центр. Этот центр, оказывая влияние на работу сердца и тонус сосудов, обеспечивает рефлекторную стабилизацию давления. Нейрогенные механизмы при необходимости дополняются гуморальными, в частности — эндокринными, которые также способны участвовать в регуляции работы сердца и тонуса сосуда. Время срабатывания нейрогенных механизмов регуляции — секунды, гуморальных — минуты и часы, что позволяет отнести их к системе быстрой регуляции кровообращения. В организме, однако, существует мощный механизм регуляции артериального давления, эффективность которого проявляется не так быстро, но поддерживается в течение недель и даже месяцев. Этот механизм может быть отнесен к системе долговременной регуляции кровообращения.

8.5. Долговременная регуляция кровообращения

Долговременная регуляция кровообращения связана с работой почек, которые контролируют объем жидкости в организме. Увеличение объема внеклеточной жидкости приводит к возрастанию объема крови и подъему артериального давления. В ответ на рост давления почки усиливают выведение жидкости из организма — и давление возвращается к нормальному уровню. При снижении давления почки уменьшают выведение жидкости и давление возрастает. Этот механизм достаточно эффективен (при возрастании давления на 1 мм рт. ст. выделение воды почками повышается на 100%) и универсален, так как компенсирует изменения давления независимо от того, какими причинами они вызваны.

Посредством этого механизма реализуют свои эффекты многие **факторы гуморальной регуляции давления**. Важнейшими из них являются ангиотензин II, вазопрессин, альдостерон и натрийуретический пептид. Ангиотензин II и вазопрессин уже рассмотрены нами в параграфе 8.3 «Гуморальная регуляция кровообращения». Можно только добавить, что их высокая эффективность в регуляции давления достигается одновременным влиянием на тонус сосудов и объем циркулирующей крови (через почки).

Альдостерон, являясь гормоном стероидной природы, выбрасывается в кровь из коркового слоя надпочечников под влиянием ангиотензина II и усиливает его эффекты. Кроме того, альдостерон «самостоятельно» повышает тонус сосудов и задерживает воду (эффекты альдостерона начинают проявляться через несколько часов и достигают максимума через несколько дней). Это позволяет говорить о единой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе регуляции давления.

Противоположным влиянием на артериальное давление обладает предсердный *натрийуретический пептид*. Этот пептид снижает давление, увеличивая выведение жидкости из организма и расширяя сосуды.

Вместе с тем, самыми долговременными механизмами регуляции кровообращения являются **механизмы, связанные с изменением морфологии сердца и сосудов**. У людей, которые постоянно испытывают физические нагрузки (при этом возникают реактивные скачки давления), а также у людей, длительное время страдающих гипертонией, наблюдаются гипертрофия левого желудочка и утолщение стенок сосудов. Разным уровнем давления можно объяснить тот факт, что артерии рук имеют более тонкие стенки, чем артерии ног с таким же внутренним диаметром.

Таким образом, против нарушений артериального давления в организме человека постоянно действуют несколько защитных регуляторных механизмов, различающихся по скорости, эффективности и продолжительности. При необходимости, дополняя и сменяя друг друга, эти механизмы обеспечивают стабилизацию давления на физиологически необходимом, но безопасном для сердечно-сосудистой системы уровне.

Резюме

1. Кровеносные сосуды любого органа находятся под контролем, как местных, так и центральных (системных) механизмов. Местные механизмы

приводят кровоток в соответствие с метаболическими потребностями ткани. При увеличении метаболической активности ткани или ограничении кровотока тканевые метаболиты влияют на прекапиллярные сосуды, вызывая их расширение и усиление кровоснабжения тканей. Усиление кровотока вызывает деформацию эндотелиальных клеток в вышележащих сосудах и выброс из них оксида азота (NO), расслабляющего гладкие мышцы стенок сосудов.

2. Другой местный механизм связан со способностью сосудов отвечать сужением на повышение давления крови. Этот эффект называется ауторегуляцией, он наиболее выражен в артериолах, не связан с гуморальными и нервными влияниями и является неотъемлемым свойством гладких мышц.

3. Системные механизмы регуляции тонуса сосудов делятся на нервные и гуморальные. К сосудам большинства органов идут симпатические волокна, а парасимпатические идут только к сосудам головы, половых и некоторых внутренних органов. Симпатические волокна постоянно активны, из их окончаний выделяется НА (за редким исключением), сужающий сосуды. Нервные влияния на сердце и сосуды контролируются сердечно-сосудистым центром продолговатого мозга.

4. Сердечно-сосудистый центр получает сигналы от барорецепторов, контролирующих давление крови, и хеморецепторов, контролирующих уровень кислорода и углекислого газа. Эти рецепторы располагаются в дуге аорты, во внутренних сонных артериях, в камерах сердца и в больших сосудах легких.

5. В сердечно-сосудистом центре замыкаются рефлексy, стабилизирующие основные показатели кровообращения на оптимальном уровне. На сердечно-сосудистый центр оказывают влияние вышележащие структуры ГМ: гипоталамус, лимбическая система, отдельные области коры.

6. Гуморальная регуляция кровообращения дополняет нервную, так как гуморальные факторы действуют на тонус сосудов более продолжительно и системно. Важнейшими из них являются гормон стресса адреналин, а также ангиотензин II, вазопрессин и натрийуретический гормон, которые способны стабилизировать давление, действуя на почки, изменяя, таким образом, объем циркулирующей крови.

7. При постоянных нагрузках на сердечно-сосудистую систему, помимо быстрых механизмов регуляции, происходит медленная и долгосрочная адаптация, проявляющаяся в изменениях густоты сосудистой сети, увеличении размеров сердца и толщины сосудистых стенок.

Ключевые слова

Гладкая мышца, тонус сосудов, сердечный выброс, симпатические и парасимпатические нервные волокна, ауторегуляция сосудов, сосудорасширяющие метаболиты, эндотелий, оксид азота, напряжение сдвига, хеморецепторы, барорецепторы, сердечно-сосудистый центр, адреналин, вазопрессин, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, натрийуретический гормон, факторы роста сосудов.

Smooth muscle, vascular tone, cardiac output, sympathetic and parasympathetic nerve fibers, autoregulation of blood vessels, vasodilating metabolites, endothelium, nitric oxide, shear stress, chemoreceptors, baroreceptors, cardiovascular center, adrenaline, vasopressin, the renin-angiotensin-aldosterone system, natriuretic hormone, angiogenic growth factors.

Контрольные вопросы и задания

1. В чем состоит особенность механизма сокращения клеток гладкой мускулатуры?
2. Какой отдел ВНС иннервирует сосуды большинства органов?
3. Что такое нейрогенный тонус сосудов?
4. Где в стенке сосуда располагаются симпатические нервные окончания?
5. Как иннервируются сосуды половых органов?
6. В каких структурах мозга располагается сердечно-сосудистый нервный центр?
7. Какие высшие отделы ГМ влияют на сердечно-сосудистую систему?
8. Где располагаются хеморецепторы, контролирующие работу сердечно-сосудистой системы?
9. Где располагаются барорецепторы, контролирующие работу сердечно-сосудистой системы?
10. Что такое местная регуляция кровотока?
11. Каковы механизмы реактивной и рабочей гиперемии?
12. Перечислите наиболее значимые для тонуса сосудов местно образующиеся метаболиты.
13. Что такое ауторегуляция сосудов, и каков ее механизм?
14. Как эндотелий сосудов участвует в регуляции кровотока?
15. Какие задачи решают факторы роста сосудов?
16. Какие гуморальные факторы играют ведущую роль в регуляции работы сердечно-сосудистой системы?
17. Какие гормоны наиболее эффективно влияют на сосуды?
18. Каким образом в крови образуется ангиотензин II, и на что он влияет?
19. Какие факторы влияют на выброс в кровь вазопрессина, и где расположены его рецепторы?
20. Что такое быстрая регуляция тканевого кровотока?
21. Что такое долговременная регуляция сердечно-сосудистой системы?
22. Какие факторы вызывают гипертрофию стенок сосудов?
23. Какова роль почек в долговременной регуляции работы сердечно-сосудистой системы?
24. Как сердечно-сосудистая система приспосабливается к физическим нагрузкам?
25. Как различные сосудистые регионы реагируют на стресс?

Темы для докладов и рефератов

1. Механизмы синтеза, депонирования и выброса оксида азота клетками эндотелия.
2. Особенности иннервации кровеносных сосудов. Парасимпатическая иннервация. Симпатическая холинергическая система.
3. Структура сердечно-сосудистого центра и его связь с высшими отделами ГМ.
4. Механорецепторы сердца и сосудов. Механизмы активации и роль в регуляции сердечно-сосудистой системы.
5. Хеморецепторы сердца и сосудов. Механизмы активации и роль в регуляции сердечно-сосудистой системы.
6. Гипоталамус и регуляция сердечно-сосудистой системы.
7. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и регуляция объема циркулирующей крови.
8. Механизмы долгосрочной регуляции работы сердечно-сосудистой системы.
9. Сердечно-сосудистая система при стрессе.
10. Сердечно-сосудистая система при физической нагрузке.
11. Сердечно-сосудистая система при гипертонии.

Аналитические задачи

1. После посещения парной у вас на коже проступили красные пятна. Насколько случайно их расположение? Каково их происхождение?
2. При быстром подъеме на горную вершину у человека может развиваться горная болезнь: участится пульс, повысится давление, разовьются мышечная слабость и головокружение. Через несколько дней пребывания в условиях высокогорья эти симптомы исчезнут. Объясните природу появления и исчезновения горной болезни.
3. Бабушка обратилась к терапевту с жалобой на высокое давление, а он дал возмущенной старушке направление к урологу. Попробуйте найти логику в действиях врача.
4. Во всех фильмах про войну раненые бойцы постоянно просят пить. С какими физиологическими механизмами это связано?
5. У вашего знакомого постоянно «мешки» под глазами, а анализ мочи показал повышенное содержание в ней белка. Как связаны два этих фактора?
6. Хорошо известным «сердечным» лекарством является нитроглицерин. Каково активное начало у этого препарата? Как он влияет на гладкую мускулатуру стенок сосудов и на миокард?
7. Опытные врачи знают, что у молодых людей гипертония значительно опаснее хронической гипертонии у пожилых. Объясните этот феномен.
8. Объясните, каким образом повышенное потребление соли вызывает повышение артериального давления.
9. Известно, что большинство кровеносных сосудов имеют только симпатическую иннервацию, а симпатические нервы всегда сужают сосуды. Каким же образом организовано расширение сосудов под влиянием ВНС?
10. Вазопрессин иногда называют «гормоном кровопотери». Объясните его роль в адаптации сердечно-сосудистой системы к потере крови.

Глава 9

ФИЗИОЛОГИЯ ЛИМФООБРАЩЕНИЯ

В результате изучения данной главы студенты должны:

знать

- строение лимфатической системы человека;
- состав лимфы, ее происхождение и функции;
- механизмы сопряжения величины лимфотока с величиной кровотока;

уметь

- разбираться в механизмах, обеспечивающих движение лимфы, в строении лимфатического узла и функциях его частей;

владеть

- навыками анализа местных и системных регуляторных воздействий на лимфоток.
-

9.1. Общие положения

Лимфатическая система представляет собой разветвленную систему трубок, которая берет начало в тканях и заканчивается в подключичных венах. Она формирует дополнительный путь возврата в кровь воды и некоторых веществ, в первую очередь, белков, вышедших в тканевую жидкость в процессе капиллярной фильтрации. Филогенетически лимфатическая система — это измененные вены, что объясняет общие черты строения лимфатических и венозных сосудов.

9.2. Строение лимфатической системы

Лимфатические капилляры представляют собой эндотелиальные трубки с «закрытым концом», которые хорошо проницаемы для воды, макромолекул и даже частиц. Так же, как сосудистые капилляры, они располагаются между тканевыми клетками и, сливаясь вместе, образуют лимфатические сосуды. Высокая проницаемость лимфатических капилляров связана с тем, что между их эндотелиальными клетками нет плотных контактов, а с помощью тонких белковых нитей они прикреплены к окружающей соединительной ткани. При мышечном сокращении эти нити натягиваются, открывая пространство между эндотелиальными клетками для прохода макромолекул (рис. 9.1).

Густота лимфатических капилляров неодинакова в разных органах. Хрящ, кость, ткани ЦНС и кожного эпителия полностью лишены лимфатических сосудов. Наибольшее же их количество насчитывается в печени и тонком кишечнике, в этих органах образуется около 50% всей лимфы организма.

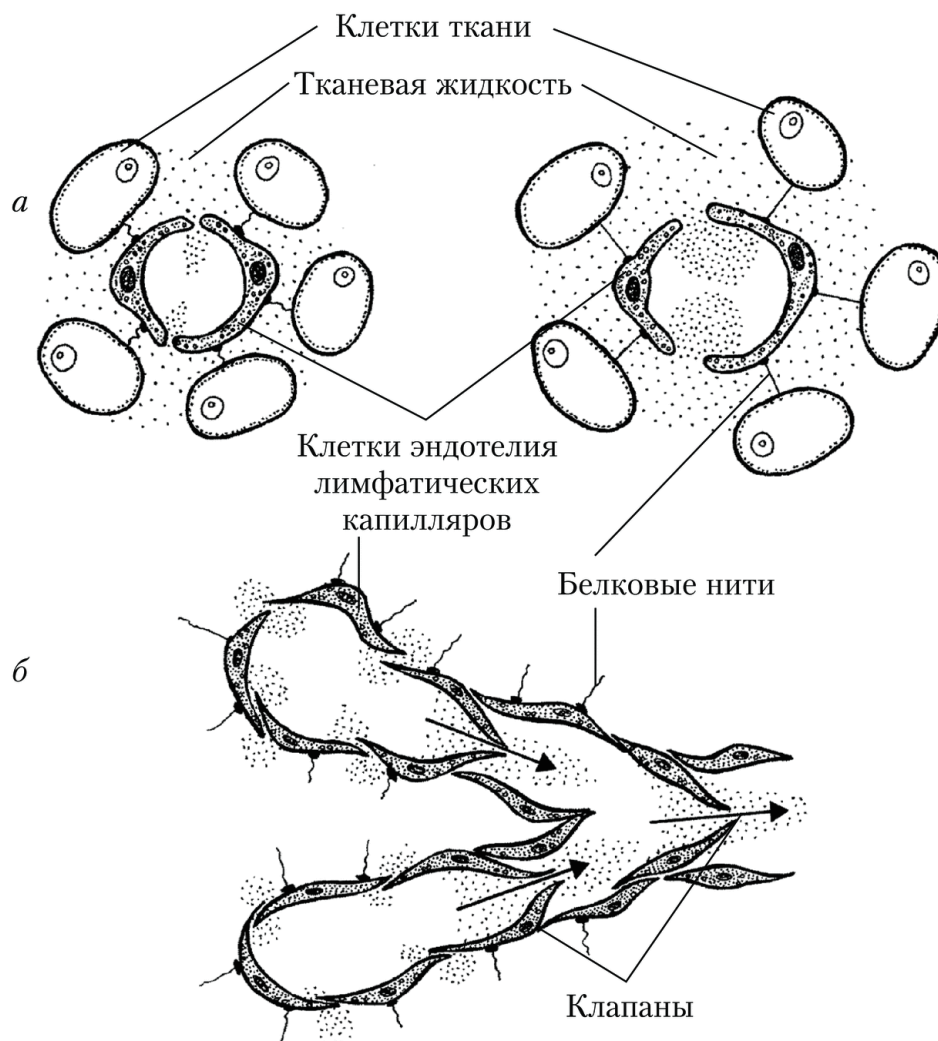


Рис. 9.1. Особенности строения и функционирования лимфатических капилляров:

а — расширение капилляра при увеличении объема тканевой жидкости;

б — эндотелиальные клапаны

Лимфатические сосуды отличаются от капилляров бóльшими размерами и присутствием в стенках эластических волокон и гладкомышечных клеток. Гладкомышечные клетки стенок лимфатических сосудов за счет ритмических сокращений активно влияют на величину потока лимфы. Гладкомышечные клетки образуют сократимые участки между клапанами, которые называются лимфангионами и рассматриваются как структурно-функциональные единицы лимфатических сосудов.

Постепенно количество эластических и сократимых компонентов стенки увеличивается, и гладкие мышцы приобретают адренергическую иннервацию. В лимфатических сосудах появляются эндотелиальные клапаны, одно- или двустворчатые, благодаря которым лимфа может течь только по направлению к центральным венам (рис. 9.2).

Лимфатические узлы локализуются по ходу крупных лимфатических сосудов. На входе в узлы лимфатические сосуды разветвляются на каналы меньшего диаметра, которые впадают в узел. Снаружи лимфатический узел окружен капсулой, содержащей гладкомышечные элементы. Внутри

капсулы лежат узелки ретикуло-эндотелиальной ткани. Между этими узелками располагаются синусы, по которым протекает лимфа. Синусы снабжены сетью, образованной белковыми фибриллами. Отток из узлов также происходит по мелким сосудам, образующим затем более крупные стволы. Протеканию лимфы через узел способствуют собственные ритмические сокращения стенок узла, обеспечиваемые гладкой мускулатурой. Их частота составляет 1—2 сокращения в минуту. Лимфатические узлы имеют обильное кровоснабжение, благодаря которому в них попадают макрофаги. Это усиливает роль узлов как защитных барьеров. По мере прохождения лимфы содержащиеся в ней чужеродные тела задерживаются фибриллярной сетью, заполняющей узел, и фагоцитируются многочисленными макрофагами, лежащими в узелках ретикуло-эпителиальной ткани. Кроме макрофагов, в лимфатических узлах содержатся как *B*- так и *T*-лимфоциты, которые также принимают участие в борьбе с чужеродными телами. Строение лимфатического узла схематически изображено на рис. 9.3.

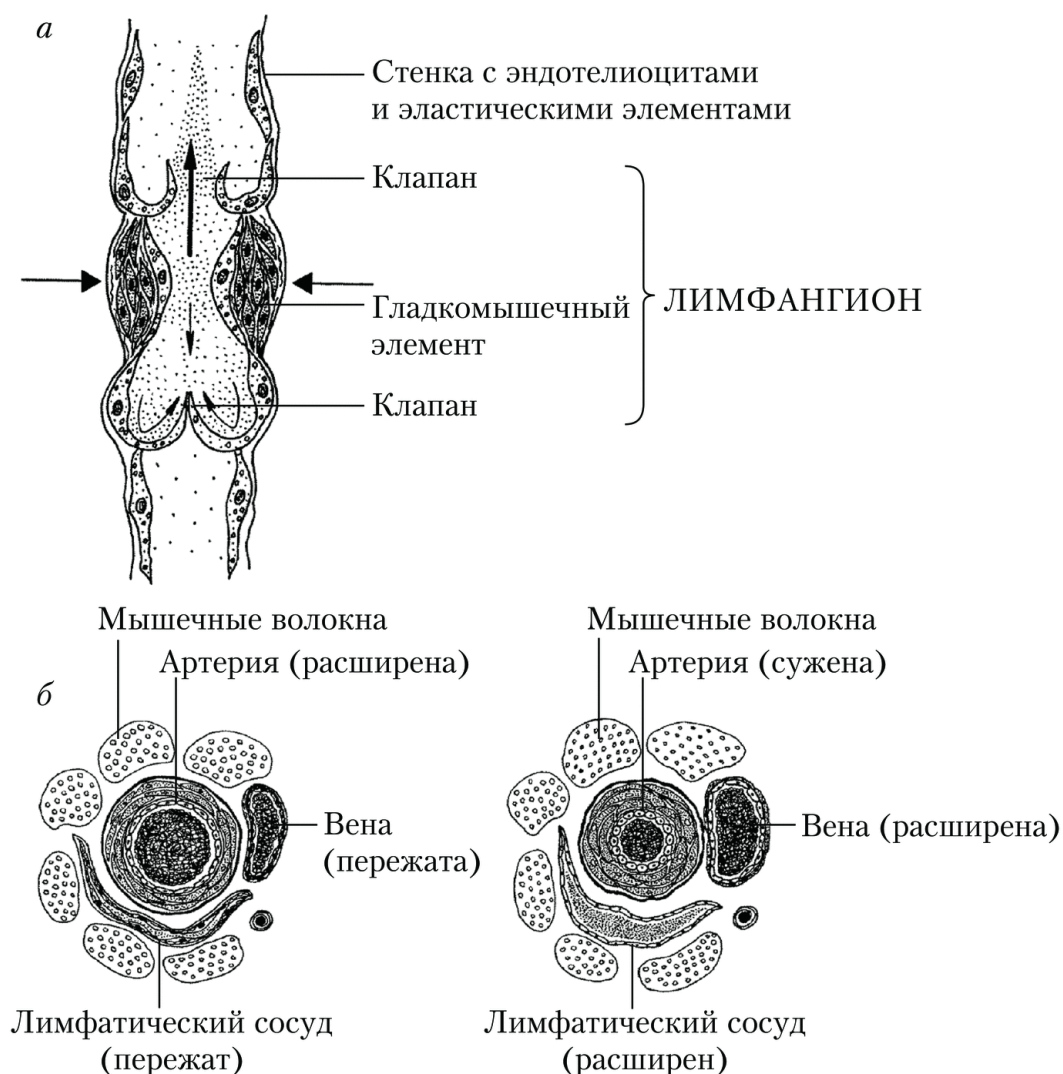


Рис. 9.2. Строение и особенности функционирования лимфатических сосудов:

а — структура лимфангиона и механизм работы лимфатического насоса;
б — схема влияния пульсации артерии на лимфатический сосуд

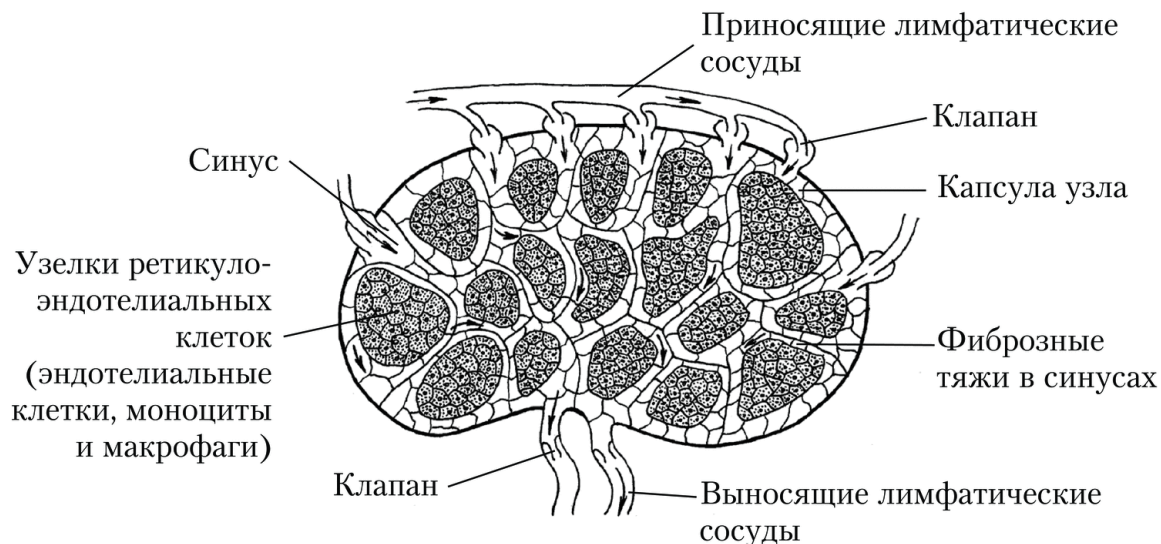


Рис. 9.3. Функциональная схема строения лимфатического узла

Лимфатические протоки собирают лимфу из лимфатических сосудов и возвращают в кровь. Два самых больших протока — правый и левый грудные протоки — впадают в правую и левую подключичные вены около их соединения с яремными венами. Расположение основных элементов лимфатической системы человека показано на рис. 9.4.

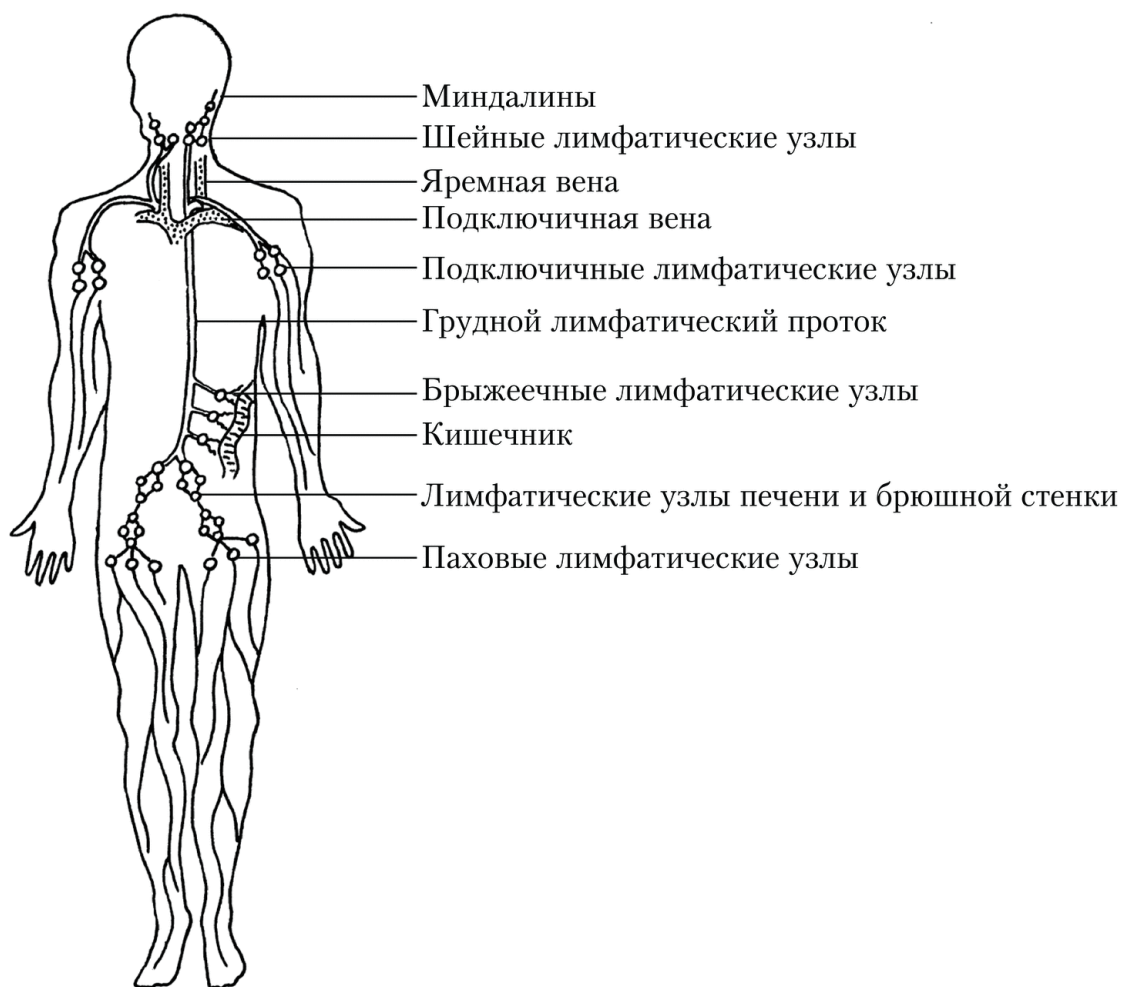


Рис. 9.4. Основные элементы лимфатической системы человека

9.3. Движение лимфы

Скорость движения лимфы значительно ниже скорости движения крови. В состоянии покоя через грудной проток человека лимфа протекает со скоростью 1,5–2 мл/мин, еще примерно 0,3–0,5 мл ежеминутно поступает в кровь по другим лимфатическим сосудам. В целом объемная скорость движения лимфы составляет около 120 мл/ч, или от 2 до 3 л/сут. Линейная скорость лимфотока составляет менее 1 мм/мин.

Перемещение лимфы обеспечивает *разность давления в лимфатических капиллярах* (2–5 мм рт. ст.) и в устье общего лимфатического протока (0 мм рт. ст.). Кроме того, гладкомышечные элементы стенок лимфатических сосудов способны к самопроизвольным ритмическим сокращениям (*лимфатический насос*). Благодаря этому, а также работе клапанов лимфа перемещается в направлении центральных вен. Лимфоток, как и кровоток в венах, возрастает при сокращении скелетных мышц и при уменьшении давления в грудной полости (*мышечный и дыхательный насосы*). Определенный вклад вносит и *пульсация артерий*, идущих рядом с лимфатическими сосудами (рис. 9.2, б).

9.4. Состав лимфы

Состав лимфы, оттекающей от разных органов, может сильно различаться. Лимфа, оттекающая от печени, содержит белка до 60 г/л, а оттекающая от кишечника — 30–40 г/л. При этом в лимфе, оттекающей от кишечника, содержится очень много жиров, которые всосались из кишечника после переваривания пищи. Лимфа способна к свертыванию (меньше, чем кровь), так как в ней присутствуют белки протромбин и фибриноген. По своему минеральному составу лимфа практически не отличается от крови и тканевой жидкости.

Клеточные элементы лимфы представлены в основном лейкоцитами, которые образовались в лимфатических узлах, а также попали в лимфу из крови, благодаря их способности к амебоидным движениям и проницаемости капиллярных стенок. Эритроциты и тромбоциты могут появляться в лимфе только при повреждении тканей.

9.5. Функции лимфатической системы

Функции лимфатической системы крайне разнообразны, но могут быть сведены к дренажной, транспортной и защитной.

Дренажная функция состоит в удалении избытка тканевой жидкости, образующегося в результате того, что капиллярная фильтрация превышает реабсорбцию.

Транспортная функция состоит в возврате белка (альбумина), отфильтрованного в тканевую жидкость из капилляров, в общий кровоток. За сутки с лимфой в кровоток возвращается около 100 г белка. Помимо

этого, с лимфой транспортируются некоторые ферменты (липаза) и жиры, всосавшиеся в тонком кишечнике.

Защитная функция лимфатической системы состоит в содействии образованию новых лимфоцитов, их дифференцировке, а также транспортировке лимфоцитов и антител в общий кровоток. Помимо этого, в лимфатических узлах отфильтровываются фибриллярной сетью, захватываются и обезвреживаются макрофагами бактерии, токсины, инородные частицы и опухолевые клетки (см. рис. 9.3). Вышедшие в результате травм из кровеносных сосудов в тканевую жидкость эритроциты также удаляются при помощи лимфатической системы. При избытке инфекционных агентов и токсинов в лимфатических узлах может развиваться их воспаление — лимфоденит.

9.6. Регуляция лимфообращения

Количество лимфы, оттекающей от ткани, должно находиться в соответствии с интенсивностью капиллярной фильтрации и, следовательно, с интенсивностью метаболических процессов, идущих в клетках этой ткани. Затруднение лимфатического оттока может вызвать местный отек. Необходимое соответствие кровотока и лимфотока обеспечивает система регуляции.

Лимфатические капилляры участвуют в регуляции только пассивно, так как их стенки не содержат гладкомышечных клеток. Как пример такой *пассивной регуляции* можно рассматривать расширение лимфатических капилляров за счет натяжения белковых нитей, соединяющих их стенки с окружающими клетками, например с волокнами скелетных мышц.

Мелкие лимфатические сосуды сложены из ритмически сокращающихся лимфангионов. Их сокращение приводит к усилению лимфотока. Для мелких лимфатических сосудов характерно явление *ауторегуляции*. Его суть состоит в том, что при переполнении сосуда лимфой его стенки растягиваются, что является стимулом для усиления ритмических сокращений гладкомышечных клеток. Спадение стенок приводит к торможению сокращений.

На мелкие лимфатические сосуды влияют тканевые метаболиты, количество которых возрастает при увеличении функциональной активности органа. Эти метаболиты расширяют лимфатические сосуды, расслабляя гладкомышечные клетки в составе их стенок, и усиливают частоту ритмических сокращений. Этот механизм сходен с местной регуляцией артериол в кровеносной системе.

Крупные лимфатические сосуды и лимфатические протоки регулируются так же как кровеносные сосуды. Ведущую роль при этом играют *нейрогенные механизмы*. Управление осуществляет сосудодвигательный центр продолговатого мозга. Непосредственно в сосуде нейрогенные влияния реализуются с помощью симпатических нервов.

Как у кровеносных, так и у лимфатических сосудов существуют и другие дополнительные механизмы регуляции. На крупные лимфатические

сосуды, к примеру, влияют многие *гуморальные регуляторы*, такие как гормоны, факторы системы свертывания крови и фибринолиза.

Таким образом, система регуляции лимфотока обеспечивает поддержание постоянства объема и состава тканевой жидкости в точном соответствии с функциональной активностью ткани.

9.7. Клеточные элементы лимфы

Подавляющее большинство **клеточных элементов лимфы** представлено лимфоцитами. Их количество в грудном протоке составляет $8 \cdot 10^9$ клеток на 1 л лимфы. Другие лейкоциты — макрофаги, моноциты и гранулоциты — присутствуют в лимфе в очень небольших количествах, но их число многократно возрастает при развитии воспалительных процессов. Лимфоциты частично образуются в лимфатических узлах, а частично поступают в лимфу из крови в результате рециркуляции. Другие лейкоциты поступают в лимфоток исключительно за счет рециркуляции.

В основе механизма рециркуляции лежит способность лейкоцитов к диапедезу, благодаря которому они «протискиваются» через поры в капиллярных стенках, даже если пора гораздо меньше размеров клетки. Обладая необычайной пластичностью, клетка образует вырост, проникающий в пору, а затем постепенно «перетекает» по этому выросту на другую сторону капилляра и оказывается в межклеточном пространстве. Диапедез усиливается кининами, в частности брадикинином, который образуется в крови и тканевой жидкости при воспалительных реакциях и увеличивает просвет артериол и проницаемость капилляров. Межклеточное пространство лейкоциты преодолевают благодаря способности к амебоидным движениям и без труда попадают в лимфатические капилляры через их хорошо проницаемые стенки. Пройдя по лимфатической системе, лейкоциты опять оказываются в кровотоке и вновь поступают в капилляры. Схема процесса рециркуляции лейкоцитов и последовательные этапы диапедеза показаны на рис. 9.5.

Рециркуляция дает возможность поддерживать и, при необходимости, увеличивать иммунную активность лимфы. Кроме того, рециркуляция создает дополнительный маршрут распространения для моноцитов и «расселения» тканевых макрофагов.

Эритроциты и тромбоциты в норме в лимфе отсутствуют, так как они образуются исключительно в красном костном мозге и способностью к диапедезу и рециркуляции не обладают. Эти форменные элементы могут оказаться в лимфе в результате травматических повреждений ткани, но быстро разрушаются в лимфатических узлах сконцентрированными там макрофагами.

9.8. Роль лимфатической системы в поддержании низкого уровня давления тканевой жидкости

Давление тканевой жидкости в покое несколько ниже атмосферного (иногда его неверно называют «отрицательным»). Такой уровень ткане-

вого давления, с одной стороны, способствует капиллярной фильтрации, а с другой — укрепляет ткани и органы в единые структуры. Повышение давления тканевой жидкости приводит к нарушению этих важных функций. Причиной роста тканевого давления могут быть увеличение давления крови в кровеносных капиллярах или увеличение их проницаемости (усиливается выход жидкости в ткани), уменьшение коллоидно-осмотического (онкотического) давления плазмы крови или увеличение коллоидно-осмотического давления тканевой жидкости (уменьшается возврат жидкости в капилляры). Увеличение давления тканевой жидкости в норме достаточно быстро компенсируется усилением лимфотока. Так, например, при увеличении тканевого давления с -3 мм рт. ст. до 0 (атмосферного) лимфоток увеличивается более чем в 20 раз и продолжает оставаться повышенным до возвращения тканевого давления к исходному уровню.

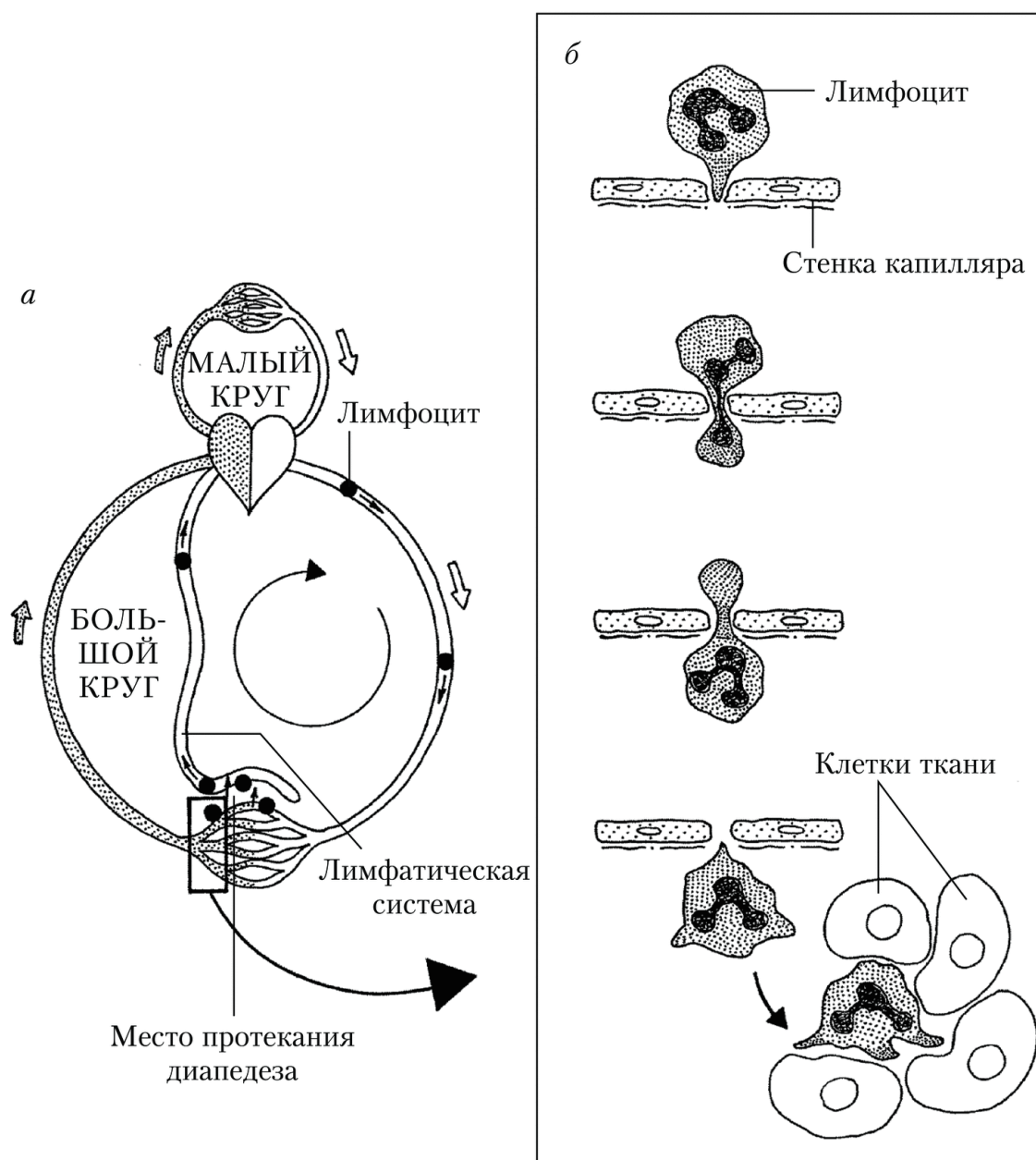


Рис. 9.5. Схема рециркуляции лейкоцитов по лимфатической системе (а) и последовательные этапы диапедеза (б)

9.9. Система цереброспинальной жидкости — специализированная лимфатическая система мозга

Нервная ткань в составе СМ и ГМ, в отличие от большинства тканей организма, не имеет «классических» лимфатических сосудов. При этом обменные процессы в нервной ткани идут очень интенсивно и дренажная система остро необходима. Дренажную функцию, наряду с другими, не менее важными, берет на себя **система цереброспинальной жидкости**, которую можно рассматривать как изолированную и поэтому защищенную лимфатическую систему ГМ и СМ.

Полости, по которым циркулирует цереброспинальная жидкость, а именно — желудочки ГМ, цистерны вокруг и снаружи ГМ, периваскулярные пространства, субарахноидальное пространство вокруг ГМ и СМ — сообщаются друг с другом, образуя единую замкнутую систему, которая не связана с лимфатической системой организма (рис. 9.6, а).

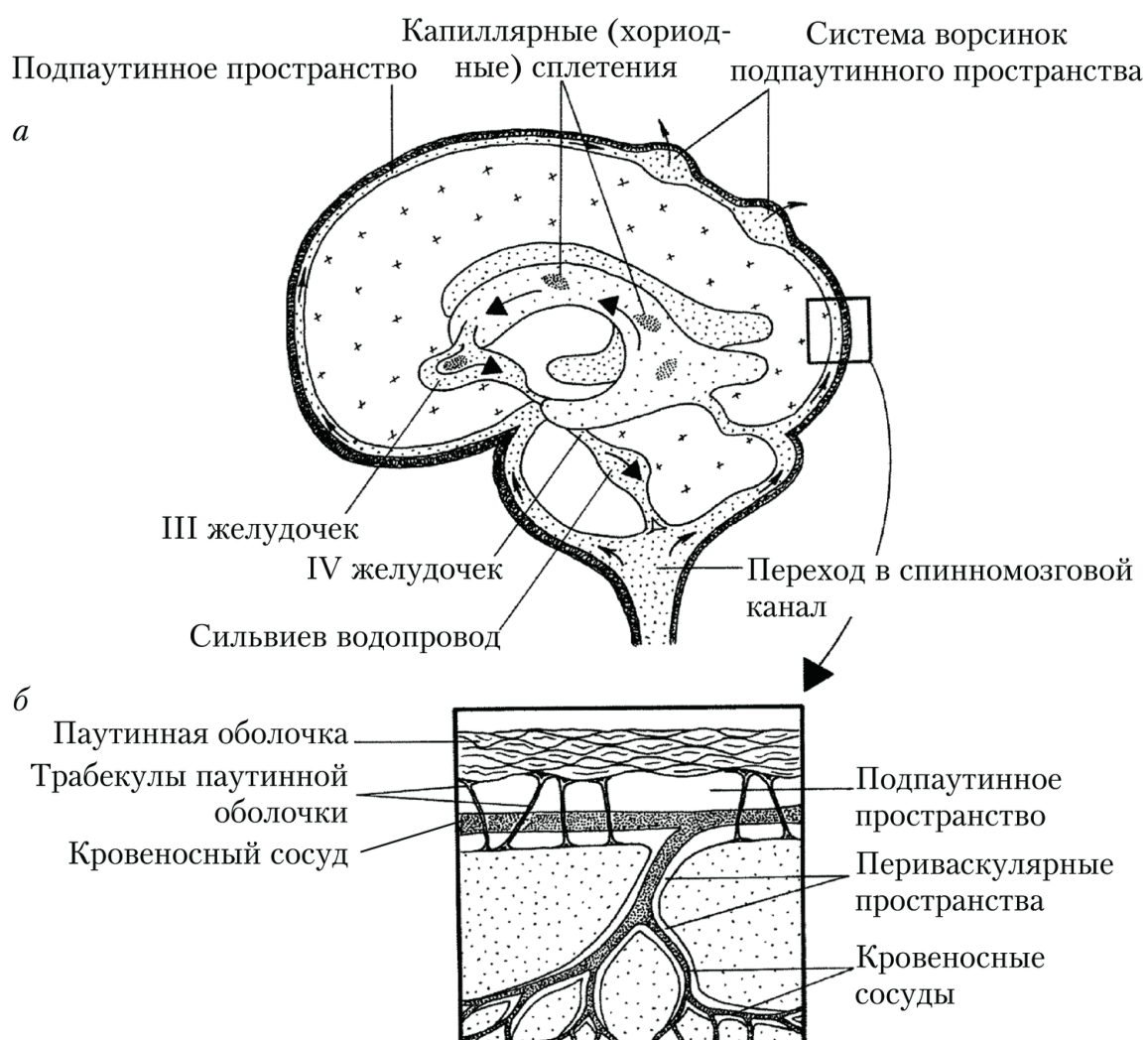


Рис. 9.6. Система образования и циркуляции цереброспинальной жидкости в головном мозге человека (а) и структура подпаутинного пространства (б)

Образование цереброспинальной жидкости идет во всех полостях, по которым она циркулирует. Скорость ее образования составляет около 500 мл

в сутки, притом что объем цереброспинальной жидкости не превышает 150 мл. Более 2/3 жидкости образуется в сосудистых сплетениях в стенках желудочков мозга (главным образом в стенках боковых желудочков). Остальная цереброспинальная жидкость секретируется выстилками полостей желудочков (эпендимой) и поступает из периваскулярных пространств мозга, которые окружают проходящие через мозг сосуды (рис. 9.6, б).

Циркуляция цереброспинальной жидкости начинается в боковых желудочках, где образуется ее большая часть, откуда она поступает в III желудочек, а затем, по силвиеву водопроводу, — в IV желудочек. Из IV желудочка по трем небольшим протокам жидкость поступает в мозжечково-мозговую цистерну, сообщающуюся с подпаутинным пространством, которое окружает ГМ и СМ (см. рис. 9.6, а и б).

Всасывание цереброспинальной жидкости осуществляют ворсинки паутинной оболочки мозга, которые направлены внутрь и пронизывают венозные синусы. Ворсинки покрыты эндотелиальными клетками, имеющими многочисленные везикулярные каналы. Эти каналы позволяют цереброспинальной жидкости свободно перетекать в венозную кровь. Каналы свободно пропускают белки и даже оказавшиеся в цереброспинальной жидкости эритроциты и лейкоциты. Везикулярные каналы пропускают жидкость только в одном направлении — в кровь, что делает их похожими на клапаны и позволяет участвовать в поддержании давления жидкости на постоянном уровне (около 10 мм рт. ст.).

Функции цереброспинальной жидкости во многом повторяют функции лимфы, а именно — дренажную, возврата белков и удаления из мозговой ткани посторонних частиц. Особой функцией цереброспинальной жидкости является защита мозга внутри твердого свода черепа. ГМ фактически «плавает» в ней, так как имеет такую же плотность. Это предохраняет мозг от повреждений о внутреннюю поверхность черепа при нанесении ударов по голове и резких сотрясениях тела.

Резюме

1. Лимфатическая система выполняет в организме дренажную, транспортную и защитную функции.

2. Лимфатические капилляры приспособлены для сбора избытка тканевой жидкости, который возникает в процессе капиллярной фильтрации, сосуды — для организации лимфотока, узлы — для очистки лимфы от потенциально опасных компонентов, протоки — для возврата лимфы в венозную кровь.

3. Филогенетически лимфатическая система происходит от венозной, что проявляется в общих чертах строения и, в особенности, регуляции лимфотока.

4. Минеральный состав лимфоплазмы сходен с плазмой крови и тканевой жидкостью, а органический может сильно отличаться от них в зависимости от органа или ткани.

5. Лимфоциты — форменные элементы лимфы, которые попадают в нее из кровеносных капилляров в результате диапедеза или производятся лимфоидной тканью лимфатических узлов.

6. Лимфатических сосудов больше всего в печени и кишечнике, а в костях, коже и нервной ткани их нет.

Ключевые слова

Лимфа, лимфоток, лимфатические капилляры, лимфатические сосуды, лимфангион, лимфатические узлы, фибриллярная сеть, лимфоциты, ауторегуляция лимфатических сосудов, цереброспинальная жидкость.

Lymph, lymphatic circulation, lymph capillaries, lymphatics, lymphangions, lymph nodes, fibrillar network, lymphocytes, vascular autoregulation lymph, cerebrospinal fluid.

Контрольные вопросы и задания

1. Как устроена стенка лимфатического капилляра? Какую роль играют белковые филаменты?
2. Как лимфатические капилляры реагируют на увеличение объема тканевой жидкости?
3. В каких тканях отсутствуют лимфатические сосуды, а в каких их особенно много?
4. Как устроена стенка лимфатического сосуда? Что такое лимфангион?
5. Как устроен лимфатический узел и какие функции он выполняет?
6. С какой скоростью движется лимфа? Какие механизмы обеспечивают ее перемещение?
7. Какие минеральные и органические вещества входят в состав лимфоплазмы?
8. Какие клеточные элементы присутствуют в лимфе?
9. В чем состоят дренажная и транспортная функции лимфы?
10. В чем состоит защитная функция лимфы?
11. Как осуществляется нервная регуляция лимфотока?
12. Что такое диапедез? Какие форменные элементы крови способны к диапедезу?
13. Каким образом лимфатическая система поддерживает низкий уровень давления тканевой жидкости?
14. Чем по составу лимфа отличается от цереброспинальной жидкости?
15. Какое филогенетическое происхождение имеет лимфатическая система, и какие особенности строения на это указывают?

Темы для докладов и рефератов

1. Филогенез лимфатической системы человека.
2. Лимфатические сердца земноводных.
3. Механизмы регуляции лимфотока.
4. Патологии лимфатической системы.
5. Физиологическая роль транспорта белков лимфатической системой.
6. Кровоток и лимфоток. Различия, сходства, механизмы координации.

Аналитические задачи

1. Известно, что сосуды кожи не имеют лимфатических сосудов. Каким образом идут капиллярные процессы в коже? Какие структуры кожи берут на себя дренажную функцию?
2. Лимфа, оттекающая от печени, содержит в своем составе большое количество белка. Откуда он берется? Почему он транспортируется именно лимфой? Какова физиологическая роль этого механизма?

3. Лимфатические узлы выполняют фильтрационную функцию для лимфы, а селезенка — для крови. Сравните строение этих органов и особенности реализации их функций.

4. Многие инфекционные заболевания сопровождаются воспалением лимфатических узлов. Какие процессы это отражает? Какие механизмы в этом задействованы?

5. Сравните лимфатическую систему и систему циркуляции cerebrospinalной жидкости, перечислите общие черты и различия.

Тесты по разделам

К разделу I. Физиология эндокринной системы

Выберите один правильный ответ.

1. Гормоны выполняют в организме:

- а) защитную функцию;
- б) транспортную функцию;
- в) сигнальную функцию;
- г) ферментативную функцию.

2. Не существует гормонов, относящихся по своей химической природе:

- а) к белкам;
- б) к углеводам;
- в) к липидам;
- г) все ответы неверны.

3. К липофильным относятся:

- а) пептидные гормоны;
- б) катехоламины;
- в) стероидные гормоны;
- г) белковые гормоны.

4. Программирующим действием обладают:

- а) катехоламины;
- б) половые гормоны;
- в) тканевые гормоны;
- г) все ответы неверны.

5. Кооперативное действие характерно:

- а) для тироксина;
- б) для инсулина;
- в) для гастрина;
- г) для секретина.

6. Релизинг-факторы гипоталамуса являются:

- а) стероидами;
- б) катехоламинами;
- в) пептидами;
- г) аминокислотами.

7. Аденогипофизом называется:

- а) передний гипофиз;

- б) задний гипофиз;
- в) промежуточный гипофиз;
- г) задний и промежуточный гипофиз.

8. Нейрогипофизом называется:

- а) передний гипофиз;
- б) задний гипофиз;
- в) промежуточный гипофиз;
- г) передний и промежуточный гипофиз.

9. Окситоцин является гормоном:

- а) аденогипофиза;
- б) нейрогипофиза;
- в) промежуточного гипофиза;
- г) не является гормоном гипофиза.

10. Тропные гормоны влияют:

- а) на эндокринные железы;
- б) на репродуктивные органы;
- в) на экзокринные железы;
- г) на моторику пищеварительного тракта.

11. Щитовидная железа имеет строение:

- а) фолликулярное;
- б) фибриллярное;
- в) тубулярное;
- г) все ответы неверны.

12. Базедова болезнь является следствием:

- а) гипотиреоза;
- б) гипертиреоза;
- в) нормотиреоза;
- г) не связана с функционированием щитовидной железы.

13. Гормоны паращитовидных желез поддерживает баланс ионов:

- а) Na^+ ;
- б) K^+ ;
- в) Ca^{2+} ;
- г) Cl^- .

14. Мозговой слой надпочечников имеет:

- а) нейrogenное происхождение;
- б) миогенное происхождение;
- в) эпителиальное происхождение;
- г) соединительнотканное происхождение.

15. Кортикальный слой надпочечников состоит:

- а) из одной зоны;
- б) из двух зон;

- в) из трех зон;
- г) из пяти зон.

16. Альдостерон относится к группе:

- а) половых стероидов;
- б) тропных гормонов;
- в) глюкокортикоидов;
- г) минералокортикоидов.

17. Энтеральными гормонами являются:

- а) гастрин;
- б) секретин;
- в) холецистокинин;
- г) все вышеперечисленные гормоны.

18. Инсулин транспортируется кровью в виде соединения:

- а) с лейкоцитами;
- б) с эритроцитами;
- в) с транспортными белками;
- г) с тромбоцитами.

19. Глюкагон оказывает влияние:

- а) на поступление глюкозы в клетки;
- б) на распад гликогена;
- в) на процесс гликолиза;
- г) на синтез гликогена.

20. Гормоны половых желез обладают:

- а) регулирующим действием;
- б) программирующим действием;
- в) и тем и другим;
- г) ни тем ни другим.

21. Половые гормоны по химической природе относятся:

- а) к пептидам;
- б) к катехоламинам;
- в) к стероидам;
- г) к крупным белкам.

22. Мужской набор хромосом — это:

- а) XX;
- б) XY;
- в) YY;
- г) XXX.

23. Оволосение груди — это половой признак:

- а) первичный;
- б) вторичный;
- в) третичный;
- г) не является половым признаком.

24. Выброс в кровь гонадотропного гормона стимулирует:

- а) тиролиберин;
- б) кортиколиберин;
- в) дофамин;
- г) люлиберин.

25. Гонадотропный гормон вырабатывается:

- а) передним гипофизом;
- б) задним гипофизом;
- в) промежуточным гипофизом;
- г) всеми перечисленными отделами гипофиза.

26. Эндокринной активностью обладают:

- а) клетки Лейдига;
- б) клетки Сертоли;
- в) сперматозоиды;
- г) все ответы верны.

27. Сперматозоид проявляет подвижность:

- а) в кислой среде;
- б) в щелочной среде;
- в) в нейтральной среде;
- г) в вне зависимости от pH среды.

28. Граафовым пузырьком называется:

- а) зрелый фолликул;
- б) недозревший фолликул;
- в) лопнувший фолликул;
- г) оогоний.

29. Процесс овуляции сопровождается:

- а) повышением температуры тела;
- б) понижением температуры тела;
- в) стабильной температурой тела;
- г) возможны все три перечисленных варианта.

30. Перемещение яйцеклетки по яйцеводу обеспечивают:

- а) лучистый венец;
- б) реснички эпителия яйцевода;
- в) разница давления;
- г) перистальтика яйцевода.

31. Оплодотворение происходит в яйцеводе:

- а) в верхней трети;
- б) в середине;
- в) в нижней трети;
- г) сразу на входе.

32. Прогестерон вырабатывают клетки:

- а) лучистого венца;

- б) желтого тела;
- в) яйцеклетки;
- г) зрелого фолликула.

33. Прогестерон влияет:

- а) на подвижность яйцеклетки;
- б) на процесс оплодотворения;
- в) на стенку матки;
- г) на тонус яйцевода.

34. Если оплодотворения яйцеклетки не произошло, то прогестерон перестает вырабатываться:

- а) через 14 дней после овуляции;
- б) через 28 дней;
- в) через 7 дней;
- г) через 1 день.

35. Если оплодотворение яйцеклетки произошло, то желтое тело:

- а) сразу же разрушается;
- б) разрастается и сохраняется весь период беременности;
- в) разрушается после имплантации;
- г) разрушается через месяц после имплантации.

36. В матку оплодотворенная яйцеклетка попадает в виде:

- а) гастрюлы;
- б) бластулы;
- в) бластоцисты;
- г) морулы.

37. Плацента способна вырабатывать:

- а) эстрогены;
- б) прогестерон;
- в) пролактин;
- г) все три перечисленных гормона.

38. Окситоцин стимулирует:

- а) сокращение мускулатуры матки;
- б) материнское поведение;
- в) сокращение протоков молочных желез;
- г) все ответы верны.

39. Все органы и системы появляются в теле эмбриона:

- а) к концу восьмой недели;
- б) к концу 10-й недели;
- в) к концу 20-й недели;
- г) к концу 30-й недели.

40. Родовая деятельность запускается:

- а) организмом плода;

- б) организмом матери;
- в) организмом и плода, и матери;
- г) внешними факторами.

Ответы:

1 — в; 2 — б; 3 — в; 4 — б; 5 — а; 6 — в; 7 — а; 8 — б; 9 — б; 10 — а; 11 — а;
12 — б; 13 — в; 14 — а; 15 — в; 16 — г; 17 — г; 18 — в; 19 — б; 20 — в; 21 — в;
22 — б; 23 — б; 24 — г; 25 — а; 26 — а; 27 — б; 28 — а; 29 — а; 30 — б; 31 — а;
32 — б; 33 — в; 34 — а; 35 — б; 36 — в; 37 — г; 38 — г; 39 — а; 40 — а.

К разделу II. Физиология системы крови

Выберите один правильный ответ.

1. К органам системы крови относятся:

- а) сердце;
- б) желудок;
- в) легкие;
- г) селезенка.

2. Основным кроветворным органом является:

- а) красный костный мозг;
- б) печень;
- в) селезенка;
- г) почка.

3. В общем объеме крови на плазму приходится:

- а) 55%;
- б) 40%;
- в) 70%;
- г) 85%.

4. В общем объеме плазмы на органические вещества приходится:

- а) 21%;
- б) 9%;
- в) 5%;
- г) 2%.

5. Самыми малочисленными форменными элементами в здоровом организме являются:

- а) эритроциты;
- б) тромбоциты;
- в) гранулоциты;
- г) агранулоциты.

6. Самыми маленькими по размеру являются:

- а) эритроциты;
- б) тромбоциты;
- в) лейкоциты;
- г) моноциты.

- 7.** В 1 мм³ крови содержится:
- а) 4—5 млн эритроцитов;
 - б) 400—500 тыс. эритроцитов;
 - в) 4—5 тыс. эритроцитов;
 - г) 1—2 тыс. эритроцитов.
- 8.** Гормон эритропоэтин вырабатывается:
- а) надпочечниками;
 - б) щитовидной железой;
 - в) печенью;
 - г) сердцем.
- 9.** Время существования эритроцита составляет:
- а) 10—12 дней;
 - б) 100—120 дней;
 - в) 1—2 мес.
- 10.** Признаками старения эритроцитов являются:
- а) изменение формы;
 - б) изменение размера;
 - в) изменение строения гемоглобина;
 - г) изменение эластичности наружной мембраны.
- 11.** «Кладбищем» эритроцитов является:
- а) печень;
 - б) скелетная мускулатура;
 - в) селезенка;
 - г) почка.
- 12.** В образовании тромбоцитов участвуют:
- а) мегакариоциты;
 - б) моноциты;
 - в) тканевые макрофаги;
 - г) лейкоциты.
- 13.** Из клеточных органелл в тромбоцитах присутствуют:
- а) лизосомы;
 - б) центриоли;
 - в) митохондрии;
 - г) ядра.
- 14.** Активированные тромбоциты становятся способными:
- а) к фагоцитозу;
 - б) к делению;
 - в) к агрегации;
 - г) к перемещению из кровеносного русла в ткани.
- 15.** В активации тромбоцитов участвуют:
- а) факторы из поврежденной стенки сосуда;
 - б) медиаторы из нервных окончаний;

- в) гемопоэтические гормоны;
- г) все перечисленные факторы.

16. Центральным ферментом вторичного гемостаза является:

- а) плазмин;
- б) тромбин;
- в) гепарин;
- г) фибрин.

17. Основой красного тромба является:

- а) фибриновый сгусток;
- б) скопление эритроцитов;
- в) скопление тромбоцитов;
- г) скопление макрофагов.

18. Лизис фибринового сгустка осуществляет фермент:

- а) плазмин;
- б) тромбин;
- в) гепарин;
- г) гирудин.

19. Тканевыми макрофагами становятся:

- а) эозинофилы;
- б) моноциты;
- в) базофилы;
- г) нейтрофилы.

20. Сегментированные клеточные ядра имеют:

- а) лимфоциты;
- б) моноциты;
- в) гранулоциты;
- г) эритроциты.

21. Реакция системы врожденного иммунитета на появление антигена занимает:

- а) несколько минут или часов;
- б) несколько суток;
- в) около недели;
- г) несколько недель.

22. Гуморальными компонентами системы врожденного иммунитета являются:

- а) тромбин;
- б) плазмин;
- в) белки системы комплимента;
- г) фибриноген.

23. Клеточными компонентами системы врожденного иммунитета являются:

- а) гранулоциты;

- б) агранулоциты;
- в) лимфоциты;
- г) мегакариоциты.

24. Приобретенный иммунитет обеспечивают:

- а) макрофаги;
- б) гранулоциты;
- в) лимфоциты;
- г) мегакариоциты.

25. Лимфоцитами являются примерно:

- а) треть лейкоцитов;
- б) четверть лейкоцитов;
- в) половина лейкоцитов;
- г) две трети лейкоцитов.

26. К антиген-презентирующим клеткам относятся:

- а) макрофаги;
- б) эритроциты;
- в) эозинофилы;
- г) тромбоциты.

27. Гуморальный механизм приобретенного иммунитета связан с работой:

- а) *B*-лимфоцитов;
- б) *T*-лимфоцитов;
- в) моноцитов;
- г) дендритных клеток.

28. Клеточный механизм приобретенного иммунитета связан с работой:

- а) *B*-лимфоцитов;
- б) *T*-лимфоцитов;
- в) моноцитов.

29. Эффект «иммунной памяти» обеспечивают:

- а) клоны *B*-лимфоцитов;
- б) клоны *T*-лимфоцитов;
- в) клоны *B*- и *T*-лимфоцитов;
- г) не лимфоциты.

30. Вирус иммунодефицита человека поражает:

- а) *T*-киллеры;
- б) клетки памяти;
- в) *T*-супрессоры;
- г) *T*-хелперы.

31. Антитела входят в группу белков:

- а) альбуминов;
- б) глобулинов;
- в) с фибриллярной структурой;
- г) все ответы неверны.

32. Пассивный искусственный иммунитет предполагает введение пациенту:

- а) мертвых возбудителей;
- б) готовых антител;
- в) живых активных возбудителей;
- г) живых ослабленных возбудителей.

33. Активный искусственный иммунитет впервые использовал в медицинских целях:

- а) Эдвард Дженнер;
- б) Луи Пастер;
- в) Иван Сеченов;
- г) Илья Мечников.

34. Клетки-макрофаги впервые обнаружил и описал:

- а) Луи Пастер;
- б) Эдвард Дженнер;
- в) Роберт Кох;
- г) Илья Мечников.

35. Большинство антител состоит из полипептидных цепочек:

- а) из одной тяжелой и одной легкой;
- б) двух тяжелых и двух легких;
- в) одной тяжелой и двух легких;
- г) двух тяжелых и одной легкой.

36. Плазматические клетки происходят:

- а) от *T*-лимфоцитов;
- б) от *B*-лимфоцитов;
- в) от макрофагов;
- г) от эритроцитов.

37. Вещества лимфокины вырабатывают:

- а) *T*-хелперы;
- б) *T*-супрессоры;
- в) *T*-киллеры;
- г) клетки памяти.

38. В ЦНС функцию макрофагов выполняют:

- а) шванновские клетки;
- б) дендритные клетки;
- в) астроциты;
- г) олигодендроциты.

39. Толерантность *T*-лимфоцитов к антигенам собственного организма формируется:

- а) в красном костном мозге;
- б) системном кровотоке;
- в) тимусе;
- г) печени.

40. Антитела, связавшись с антигенами:

- а) делают их заметными для макрофагов;
- б) оказывают на антигены прямое действие;
- в) делают их мишенями для белков системы комплемента;
- г) все ответы верны.

Ответы:

1 — г; 2 — а; 3 — а; 4 — б; 5 — в; 6 — б; 7 — а; 8 — а; 9 — б; 10 — г; 11 — в;
12 — а; 13 — в; 14 — в; 15 — а; 16 — б; 17 — а; 18 — а; 19 — б; 20 — в; 21 — а;
22 — в; 23 — а; 24 — в; 25 — а; 26 — а; 27 — а; 28 — б; 29 — в; 30 — г; 31 — б;
32 — б; 33 — а; 34 — г; 35 — б; 36 — б; 37 — а; 38 — б; 39 — в; 40 — г.

К разделу III. Физиология кровообращения

Выберите один правильный ответ.

1. Артериальная кровь заполняет:

- а) правую половину сердца;
- б) левую половину сердца;
- в) правый и левый желудочки;
- г) правое и левое предсердия.

2. В левой половине сердца расположен:

- а) двустворчатый клапан;
- б) трехстворчатый клапан;
- в) полулунный клапан;
- г) спиральный клапан.

3. Левый желудочек:

- а) больше правого по объему;
- б) меньше правого по объему;
- в) имеет более толстую стенку, чем правый;
- г) имеет такую же стенку, как правый.

4. Атипичные клетки образуют:

- а) рабочий миокард;
- б) проводящую систему сердца;
- в) эндокард;
- г) перикард.

5. Автоматия пейсмейкерных клеток обеспечивается:

- а) быстрыми Na^+ -каналами;
- б) медленными Na^+ -каналами;
- в) K^+ -каналами;
- г) Cl^- -каналами.

6. Свойством автоматии обладают:

- а) только кардиоциты;
- б) кардиоциты и миоциты гладкой мускулатуры;
- в) кардиоциты и волокна скелетной мускулатуры;
- г) только миоциты гладкой мускулатуры.

- 7.** Удлинение ПД клеток рабочего миокарда связано:
- а) с током ионов Ca^{2+} ;
 - б) с током ионов Na^+ ;
 - в) с током ионов K^+ ;
 - г) с током ионов Cl^- .
- 8.** Свойством автоматии обладают:
- а) только пейсмейкерные клетки;
 - б) только клетки волокон проводящей системы;
 - в) все клетки проводящей системы;
 - г) все кардиоциты.
- 9.** Кардиоциты:
- а) никак не связаны друг с другом;
 - б) связаны контактами с клетками своего волокна;
 - в) связаны контактами с клетками соседних волокон;
 - г) связаны контактами с клетками своего и соседних волокон.
- 10.** Сердечная мускулатура в своей работе:
- а) использует наружный Ca^{2+} ;
 - б) использует только запасаемый внутри Ca^{2+} ;
 - в) использует другие ионы;
 - г) использует как наружный, так и запасаемый внутри Ca^{2+} .
- 11.** Симпатический отдел ВНС:
- а) стимулирует работу сердца;
 - б) тормозит работу сердца;
 - в) не влияет на работу сердца;
 - г) может как стимулировать, так и тормозить работу сердца.
- 12.** Пик *QRS* на кардиограмме отражает:
- а) возбуждение предсердий;
 - б) возбуждение желудочков;
 - в) затухание возбуждения желудочков;
 - г) развитие возбуждения в пейсмейкерных клетках.
- 13.** Давление крови в начале большого круга кровообращения составляет:
- а) 30/20 мм рт. ст.;
 - б) 200/180 мм рт. ст.;
 - в) 60/40 мм рт. ст.;
 - г) 120/80 мм рт. ст.
- 14.** Пульсация стенок наблюдается:
- а) в крупных артериях;
 - б) мелких артериях;
 - в) крупных венах;
 - г) во всех указанных сосудах.

15. Крупные артерии влияют на кровоток:

- а) сглаживая колебания давления крови;
- б) резко снижая давление крови;
- в) повышая давление крови;
- г) не оказывают влияния на давление крови.

16. Давление в артериальной части большого круга более всего снижается:

- а) в крупных артериях;
- б) аорте;
- в) артериолах;
- г) капиллярах.

17. В процессе капиллярной фильтрации вода удерживается в составе плазмы:

- а) высоким осмотическим давлением;
- б) высоким онкотическим давлением;
- в) высоким гидростатическим давлением;
- г) непроницаемостью для воды капиллярной стенки.

18. Кровь покидает капилляры под давлением:

- а) 15—17 мм рт. ст.;
- б) 20—25 мм рт. ст.;
- в) 5—10 мм рт. ст.;
- г) 30—40 мм рт. ст.

19. Для венозных сосудов характерной чертой является:

- а) отсутствие клапанов;
- а) наличие многочисленных клапанов;
- б) развитый гладкомышечный слой;
- в) автоматическая пульсация стенок.

20. Сосудодвигательный центр располагается:

- а) в промежуточном мозге;
- б) среднем мозге;
- в) продолговатом мозге;
- г) коре больших полушарий.

Ответы:

1 — б; 2 — а; 3 — в; 4 — б; 5 — б; 6 — б; 7 — а; 8 — в; 9 — г; 10 — г; 11 — а; 12 — б; 13 — б; 14 — б; 15 — а; 16 — в; 17 — б; 18 — а; 19 — б; 20 — в.

Итоговый тест по материалам тома 2

Укажите один или несколько правильных ответов. Правильные ответы могут вообще отсутствовать.

1. По химической природе молекулы гормонов могут быть:

- а) производными аминокислот;
- б) пептидами;

- в) производными холестерина;
- г) углеводами;
- д) верны все варианты.

2. Гормоны выполняют в организме следующие функции:

- а) транспортную;
- б) энергетическую;
- в) строительную;
- г) сигнальную;
- д) все варианты неверны.

3. Для всех эндокринных желез характерны:

- а) отсутствие протоков;
- б) выведение секрета в кровь;
- в) контроль со стороны нервной системы;
- г) эктодермальное происхождение;
- д) все ответы верны.

4. К железам смешанного типа относятся:

- а) слюнные железы;
- б) поджелудочная железа;
- в) щитовидная железа;
- г) надпочечники;
- д) половые железы.

5. Щитовидная железа вырабатывает:

- а) трийодтиронин;
- б) глюкагон;
- в) кальцитонин;
- г) тироксин;
- д) адреналин.

6. Антагонистом глюкагона являются:

- а) глюкокортикоиды;
- б) секретин;
- в) инсулин;
- г) тироксин;
- д) лектин.

7. Антагонистами кальцитонина являются:

- а) адреналин;
- б) гастрин;
- в) мелатонин;
- г) паратгормон;
- д) секретин.

8. Кретинизм развивается при отсутствии в раннем детстве:

- а) тироидных гормонов в крови;
- б) полноценно развитой щитовидной железы;

- в) йода в пище и воде;
- г) тиролиберина;
- д) тиреотропного гормона.

9. Желудочно-кишечный тракт вырабатывает гормоны:

- а) гастрин;
- б) секретин;
- в) холецистокинин;
- г) все варианты верны;
- д) все варианты неверны.

10. Гормон тромбopoэтин вырабатывается:

- а) в почке;
- б) в надпочечнике;
- в) в селезенке;
- г) в печени;
- д) в легких.

11. Эндокринной активностью обладают:

- а) семенники;
- б) яичники;
- в) желтое тело;
- г) плацента;
- д) все названные структуры.

12. Половые гормоны способны оказывать влияние:

- а) на органы половой сферы;
- б) на мышечную систему;
- в) на кожные покровы;
- г) на поведение;
- д) на все названное.

13. Эндокринной активностью не обладают:

- а) клетки Сертоли;
- б) клетки Лейдига;
- в) сперматозоиды;
- г) все названные выше не обладают;
- д) все названные выше обладают.

14. Самые зрелые яйцеклетки располагаются:

- а) в оогониях;
- б) в ооцитах;
- в) в ообластах;
- г) в фолликулах;
- д) в граафовом пузырьке.

15. Если оплодотворения яйцеклетки не случилось, желтое тело функционирует:

- а) 14 дней;

- б) 10 дней;
- в) до следующей овуляции;
- г) до оплодотворения;
- д) все ответы неверны.

16. В состав плаценты входят:

- а) слизистая оболочка матки;
- б) сосуды матки;
- в) ворсинчатая оболочка (хорион);
- г) сосуды плода;
- д) все перечисленные структуры.

17. В сердце плода имеются отверстия:

- а) в перегородке между предсердиями;
- б) в перегородке между желудочками;
- в) в перегородке между правым предсердием и желудочком;
- г) в перегородке между левым предсердием и желудочком;
- д) есть все четыре отверстия.

18. На работу молочных желез влияют:

- а) пролактин;
- б) окситоцин;
- в) пролактин и окситоцин вместе;
- г) адреналин;
- д) тироксин.

19. Основным катионом плазмы крови является:

- а) K^+ ;
- б) Na^+ ;
- в) Ca^{2+} ;
- г) Mg^{2+} ;
- д) Fe^{2+} .

20. Основным анионом плазмы крови является:

- а) HCO_3^- ;
- б) HPO_4^{2-} ;
- в) CO_3^{2-} ;
- г) Cl^- ;
- д) PO_4^{3-} .

21. Среди белков крови присутствуют:

- а) альбумины;
- б) глобулины;
- в) фибриноген;
- г) протромбин;
- д) плазминоген.

22. К гранулярным лейкоцитам относятся:

- а) лимфоциты;

- б) моноциты;
- в) нейтрофилы;
- г) базофилы;
- д) эозинофилы.

23. Тканевые макрофаги являются производными:

- а) моноцитов;
- б) лимфоцитов;
- в) базофилов;
- г) мегакариоцитов;
- д) нейтрофилов.

24. Из форменных элементов крови ядер не имеют:

- а) эритроциты;
- б) тромбоциты;
- в) лимфоциты;
- г) моноциты;
- д) мегакариоциты.

25. Процесс эритропоэза стимулирует:

- а) недостаток O_2 ;
- б) избыток O_2 ;
- в) недостаток CO_2 ;
- г) избыток CO_2 ;
- д) повышенное атмосферное давление.

26. Активацию тромбоцитов вызывают:

- а) факторы поврежденного эндотелия сосудов;
- б) факторы из уже активированных тромбоцитов;
- в) соприкосновение с волокнами коллагена;
- г) ВНС;
- д) гормоны щитовидной железы.

27. Красный тромб образуется:

- а) после белого тромба;
- б) раньше белого тромба;
- в) одновременно с белым тромбом;
- г) вокруг белого тромба;
- д) на удалении от белого тромба.

28. В растворении тромба участвуют:

- а) плазмин;
- б) фибринолизин;
- в) тромбин;
- г) протромбин;
- д) фибриноген.

29. Способностью к фагоцитозу обладают:

- а) моноциты;

- б) нейтрофилы;
- в) лимфоциты;
- г) мегакариоциты;
- д) тромбоциты.

30. *T*-лимфоциты способны:

- а) убивать зараженные клетки;
- б) облегчать работу *B*-клеток;
- в) образовывать антитела;
- г) фагоцитировать антигены;
- д) участвовать во всех названных реакциях.

31. Среди *T*-лимфоцитов выделяют:

- а) *T*-киллеры;
- б) *T*-хелперы;
- в) *T*-супрессоры;
- г) *T*-клетки памяти;
- д) *T*-фагоциты.

32. Антигены способны презентировать на своей поверхности:

- а) *T*-лимфоциты;
- б) *B*-лимфоциты;
- в) дендритные клетки;
- г) тканевые макрофаги;
- д) нейтрофилы.

33. Антитела, связавшись с антигеном, вызывают:

- а) привлечение фагоцитов;
- б) нейтрализацию токсинов;
- в) блокаду патогенных участков вирусных белков;
- г) активизацию системы комплемента;
- д) все перечисленные реакции.

34. Плазматические клетки являются производными:

- а) *T*-лимфоцитов;
- б) *B*-лимфоцитов;
- в) дендритных клеток;
- г) макрофагов;
- д) натуральных киллеров.

35. Вирус иммунодефицита человека повреждает:

- а) *B*-лимфоциты;
- б) *T*-киллеры;
- в) *T*-хелперы;
- г) *T*-супрессоры;
- д) антиген-презентирующие клетки.

36. Компонентами системы врожденного иммунитета являются:

- а) моноциты;

- б) натуральные киллеры;
- в) тканевые макрофаги;
- г) интерфероны;
- д) белки системы комплемента.

37. Компонентами системы приобретенного иммунитета являются:

- а) антиген-презентирующие клетки;
- б) *T*-лимфоциты;
- в) *B*-лимфоциты;
- г) плазматические клетки;
- д) клетки памяти.

38. Митральным называется клапан:

- а) между левым предсердием и левым желудочком;
- б) между правым предсердием и правым желудочком;
- в) в легочной артерии;
- г) в аорте;
- д) расположенный в других сосудах.

39. Крупные артериальные сосуды:

- а) регулируют органный кровоток;
- б) снижают давление крови;
- в) сглаживают колебания давления крови;
- г) поддерживают кровоток во время диастолы желудочка;
- д) практически не влияют на давление.

40. Внутренняя выстилка полости сердца называется:

- а) эпикардом;
- б) миокардом;
- в) эндокардом;
- г) перикардом;
- д) другим термином.

41. Сердечная мускулатура образует:

- а) волокна;
- б) слои;
- в) пласты;
- г) сплошную клеточную массу;
- д) другую структуру.

42. Клетки сердечной мускулатуры образуют многочисленные контакты:

- а) только с клетками внутри волокна;
- б) только с клетками соседних волокон;
- в) и с теми и с другими;
- г) не образуют контактов вообще;
- б) с клетками эндокарда.

43. Автоматия пейсмекерных клеток обеспечивается:

- а) медленным током Na^+ ;

- б) быстрым током Na^+ ;
- в) током ионов K^+ ;
- г) током ионов Ca^{2+} ;
- д) током ионов Cl^- .

44. Фаза плато ПД клеток рабочего миокарда связана с открытием:

- а) медленных Na^+ -каналов;
- б) быстрых Na^+ -каналов;
- в) потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов;
- г) K^+ -каналов;
- д) других каналов.

45. К сосудам эластического типа относятся:

- а) крупные артерии;
- б) средние и мелкие артерии;
- в) артериолы;
- г) капилляры;
- д) вены.

46. К сосудам мышечного типа относятся:

- а) крупные артерии;
- б) средние артерии;
- в) мелкие артерии и артериолы;
- г) капилляры;
- д) вены.

47. Основной вклад в падение давления крови в артериальной системе вносят:

- а) крупные артерии;
- б) средние артерии;
- в) мелкие артерии и артериолы;
- г) капилляры;
- д) вклад всех типов сосудов одинаков.

48. Кровь притекает к капиллярам под давлением:

- а) 70—75 мм рт. ст.;
- б) 50—55 мм рт. ст.;
- в) 40—45 мм рт. ст.;
- г) 30—35 мм рт. ст.;
- д) 20—25 мм рт. ст.

49. Движению крови по венам содействуют:

- а) мышечный насос;
- б) дыхательный насос;
- в) венозный тонус;
- г) пульсация артерий;
- д) все названные механизмы.

50. Сосудодвигательный центр расположен:

- а) в мозжечке;

- б) в продолговатом мозге;
 в) в среднем мозге;
 г) в промежуточном мозге;
 д) в коре больших полушарий.

Ответы									
номер вопроса	ответ	номер вопроса	ответ	номер вопроса	ответ	номер вопроса	ответ	номер вопроса	ответ
1	а, в	11	д	21	а — д	31	а — г	41	а
2	г	12	д	22	в — д	32	в, г	42	в
3	а — в	13	а, в	23	а	33	д	43	а
4	б, д	14	д	24	а, б	34	б	44	в
5	а, в, г	15	а	25	а	35	в	45	а
6	в	16	д	26	а — в	36	а — д	46	в
7	г	17	а, в, г	27	а, г	37	а — д	47	в
8	а — д	18	в	28	а, б	38	а	48	г
9	в	19	б	29	а, б	39	в — д	49	д
10	г	20	г	30	а, б	40	в	50	б

Рекомендуемая литература

Бурместер, Г.-Р. Наглядная иммунология : пер. с англ. / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014.

Бутовская, М. Л. Антропология пола / М. Л. Бутовская. — Фрязино : Век 2, 2013.

Гайтон, А. К. Медицинская физиология : пер. с англ. / А. К. Гайтон, Дж. Э. Холл. — М. : Логосфера, 2008.

Гриффин, Дж. Е. Физиология эндокринной системы : пер. с англ. / Дж. Е. Гриффин, С. Р. Охеда. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010.

Казанцева, А. А. Кто бы мог подумать! Как мозг заставляет нас делать глупости / А. А. Казанцева. — М. : АСТ ; CORPUS, 2015.

Луценко, В. К. Молекулярная патофизиология / В. К. Луценко. — М. : МАИК «Наука» ; Интерпериодика, 2004.

Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера. В 3 т. Т. 3. Пути передачи информации : пер. с англ. / Д. Нельсон, М. Кокс. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014.

Орлов, Р. С. Нормальная физиология / Р. С. Орлов, А. Д. Ноздрачев. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Рабсон, А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006.

Рёкен, М. Наглядная аллергология : пер. с англ. / М. Рёкен, Г. Треверс, В. Бургдорф. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.

Физиология человека : пер. с англ. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. — М. : Мир, 2012.

Фундаментальная и клиническая физиология / под ред. А. Г. Камкина, А. А. Каменского. — М. : Академия, 2004.

Хайтов, Р. М. Иммунология: структура и функции иммунной системы / Р. М. Хайтов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Этинген, Л. А. Чем мужчина отличается от женщины: очерки сравнительной анатомии / Л. А. Этинген. — М. : АСТ-ПРЕСС-КНИГА, 2012.

Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010.

Список новой литературы по курсу и смежным дисциплинам

Биохимия человека : учеб. пособие для вузов / Л. В. Капилевич, Е. Ю. Дьякова, Е. В. Кошельская, В. И. Андреев. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Капилевич, Л. В. Физиология человека. Спорт : учеб. пособие для прикладного бакалавриата / Л. В. Капилевич. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Кузнецов, В. В. Физиология растений. В 2 т. : учебник для академического бакалавриата / В. В. Кузнецов, Г. А. Дмитриева. — 4-е изд., перераб. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Павлов, И. П. Физиология : избр. тр. / И. П. Павлов. — 2-е изд., стер. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Писменская, В. Н. Анатомия и физиология сельскохозяйственных животных : учебник и практикум для прикладного бакалавриата / В. Н. Писменская, Е. М. Ленченко, Л. А. Голицына. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Резникова, Ж. И. Зоопсихология: интеллект и язык животных и человека. В 2 ч. : учебник для вузов / Ж. И. Резникова. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Резникова, Ж. И. Экология, этология, эволюция: межвидовые отношения животных. В 2 ч. : учебник для вузов / Ж. И. Резникова. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Сергеев, И. Ю. Физиология человека и животных. В 3 т. Том 3. Мышцы, дыхание, выделение, пищеварение, питание : учебник и практикум для академического бакалавриата / И. Ю. Сергеев, В. А. Дубынин, А. А. Каменский. — М. : Издательство Юрайт, 2017.

Скопичев, В. Г. Физиология и этология животных. В 3 ч. : учебник и практикум для вузов / В. Г. Скопичев [и др.]. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Скопичев, В. Г. Физиология репродуктивной системы млекопитающих. В 2 ч. : учебник для вузов / В. Г. Скопичев, И. О. Боголюбова. — 2-е изд., испр. и доп. — М. : Издательство Юрайт, 2016.

Наши книги можно приобрести:

Учебным заведениям и библиотекам:

в отделе по работе с вузами
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: vuz@urait.ru

Частным лицам:

список магазинов смотрите на сайте urait.ru
в разделе «Частным лицам»

Магазинам и корпоративным клиентам:

в отделе продаж
тел.: (495) 744-00-12, e-mail: sales@urait.ru

Отзывы об издании присылайте в редакцию

e-mail: red@urait.ru

**Новые издания и дополнительные материалы доступны
в электронной библиотечной системе «Юрайт»
biblio-online.ru**

Учебное издание

**Сергеев Игорь Юрьевич,
Дубынин Вячеслав Альбертович,
Каменский Андрей Александрович**

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Том 2

**Кровь, иммунитет, гормоны,
репродукция, кровообращение**

Учебник и практикум для академического бакалавриата

Формат 70×100¹/₁₆.

Гарнитура «Petersburg». Печать цифровая.

Усл. печ. л. 20,00.

ООО «Издательство Юрайт»

111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 4а.

Тел.: (495) 744-00-12. E-mail: izdat@urait.ru, www.urait.ru